

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
9. Januar 2003 (09.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/002541 A1

(51) Internationale Patentklassifikation¹: C07D 237/04, 237/32, 417/12, A61K 31/50, A61P 31/12 (74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/06641

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:

17. Juni 2002 (17.06.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 31 133.8 28. Juni 2001 (28.06.2001) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WUNBERG, Tobias [DE/DE]; Richard-Wagner-Str. 66, 40724 Hilden (DE). BETZ, Ulrich [DE/DE]; Im Johannistal 11, 42119 Wuppertal (DE). HALLENBERGER, Sabine [DE/US]; 75 Sydney Street, Cambridge, MA 02139 (US). KLEYMANN, Gerald [DE/DE]; Leopoldshöherstr. 7, 32107 Bad Salzuflen (DE). LAMPE, Thomas [DE/DE]; Brillerstr. 46, 42105 Wuppertal (DE). NIKOLIC, Susanne [DE/DE]; Knipprather Str. 14, 40789 Monheim (DE). REEFSCHLÄGER, Jürgen [DE/DE]; Kranichweg 14, 42111 Wuppertal (DE). ZUMPE, Franz [DE/DE]; Hansastr. 20, 42109 Wuppertal (DE). BAUSER, Marcus [DE/DE]; Claudiusweg 3, 42115 Wuppertal (DE). BENDER, Wolfgang [DE/DE]; Kaulbachstr. 12, 42113 Wuppertal (DE). GROSSE, Rolf [DE/DE]; Gellertstr. 9, 51373 Leverkusen (DE). HENNINGER, Kerstein [DE/DE]; Claudiusweg 7, 42115 Wuppertal (DE). HEWLETT, Guy [GB/DE]; Krutscheider Weg 96, 42327 Wuppertal (DE). JENSEN, Axel [DE/DE]; Hügelstr. 62, 42553 Velbert (DE). KELDENICH, Jörg [DE/DE]; Damaschkeweg 49, 42113 Wuppertal (DE). ZIMMERMANN, Holger [DE/DE]; Katerberger Schulweg 53, 42113 Wuppertal (DE).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PYRIDAZINONE

(54) Bezeichnung: PYRIDAZINONE

(57) Abstract: The invention relates to novel compounds, to a method for the production of said compounds and to the use thereof as medicaments, more particularly as antiviral agents, especially against cytomegalovirus.

A1

WO 03/002541

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegalieviren.

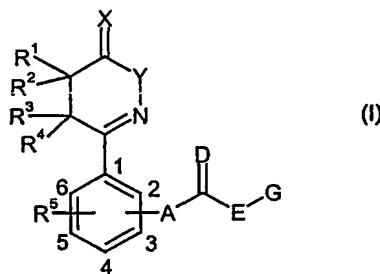
- 1 -

Pyridazinone

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Verbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antivirale Mittel, insbesondere gegen Cytomegaloviren.

EP-A-071 102 beschreibt Benztriazol substituierte Pyridazinone für kardiovaskuläre Erkrankungen. EP-A-8391 beschreibt Benzimidazol substituierte Pyridazinone für kardiovaskuläre Erkrankungen und mit antiviraler Wirkung.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



in welcher

A über die Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist und

A für Sauerstoff oder NR⁶ steht,

20

E für Sauerstoff, CR⁹R¹⁰ oder NR⁷ steht,

Y für Sauerstoff oder NR⁸ steht,

25 D und X gleich oder verschieden sind und jeweils für Sauerstoff oder Schwefel stehen,

- 2 -

G für Wasserstoff steht,

oder

5

G für C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei C₆-C₁₀-Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und C₁-C₆-Alkyl,

10

worin

15

C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl oder C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein können mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und C₆-C₁₀-Aryl,

20

oder

G für C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei C₆-C₁₀-Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit Phenyl,

25

worin

30

Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und C₁-C₆-Alkyl,

worin

5 C₁-C₆-Alkyl seinerseits gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy carbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

10 oder

G für C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei C₆-C₁₀-Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit Phenyl,

15 worin

20 Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit C₅-C₆-Heteroaryl oder C₅-C₇-Heterocycl,

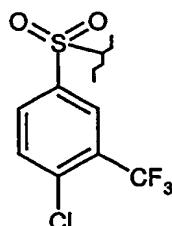
25 worin

20 C₅-C₆-Heteroaryl oder C₅-C₇-Heterocycl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy carbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

30 oder

G für C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei C₆-C₁₀-Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit einer Gruppe der folgenden Formel

- 4 -



oder

5 G für C₅-C₁₀-Heteraryl oder C₅-C₇-Heterocyclyl steht, wobei C₅-C₁₀-Heteraryl oder C₅-C₇-Heterocyclyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

10 oder

15 G für C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht, wobei C₃-C₁₀-Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

20 R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₆-C₁₀-Aryl oder C₁-C₆-Alkyl, wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, stehen,

25

- 5 -

und

wobei C₆-C₁₀-Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, 5 C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy carbonyl, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und C₁-C₆-Alkyl,

worin

10

C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy carbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

15

oder

20

R¹ und R² oder R³ und R⁴ bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₆-Cycloalkyl-Ring, wobei der C₃-C₆-Cycloalkyl-Ring gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy carbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

25

oder

30

R¹ und R³ bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen C₃-C₆-Cycloalkyl-Ring, wobei der C₃-C₆-Cycloalkyl-Ring gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der

- 6 -

Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy carbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

5

R⁵ für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei C₁-C₆-Alkoxy, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino oder C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein können mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy carbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

10 R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen, wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonyl-amino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy carbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

15

20 R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, NR¹¹R¹², OR¹³ oder C₁-C₆-Alkyl stehen, wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy carbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

25

30 R¹¹, R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen, wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-

- 7 -

Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

sowie deren Tautomere, Stereoisomere, stereoisomere Gemische und deren pharmakologisch verträglichen Salze.

C₁-C₃-Alkyl, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₆-Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 3, 1 bis 4 oder 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, t-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6, bzw. 3 bis 10 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Adamantyl.

C₁-C₆-Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der über ein Sauerstoffatom gebunden ist. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexaoxy. Wenn nicht anders angegeben, sind geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bevorzugt, z.B. Methoxy und Ethoxy.

C₁-C₆-Alkoxycarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe gebunden ist. Beispielsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert-Butoxycarbonyl. Wenn nicht anders angegeben, sind geradkettige oder verzweigte Alkoxyreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bevorzugt.

- 8 -

C₆-C₁₀-Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

5 Mono-C₁-C₆-Alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Alkylsubstituenten, der 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist. Beispielsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, Cyclopropylamino, t-Butylamino, n-Pentylamino, Cyclopentylamino und n-Hexylamino.

10 Di-C₁-C₆-Alkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen. Beispielsweise seien genannt: N,N-Dimethylamino, N,N-Diethylamino, N-Ethyl-N-methylamino, N-Methyl-N-n-propylamino, N-Methyl-N-cyclopropylamino, N-Isopropyl-N-n-propyl-amino, N-t-Butyl-N-methylamino, N-Ethyl-N-n-pentylamino und N-n-Hexyl-N-methylamino.

20 Mono- C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Alkylsubstituenten, der 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist und die über eine Carbonylgruppe gebunden ist. Beispielsweise seien genannt: Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, n-Propylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, Cyclopropylaminocarbonyl, t-Butylaminocarbonyl, n-Pentylaminocarbonyl, Cyclopentylaminocarbonyl und n-Hexylaminocarbonyl.

25 Di- C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen, verzweigten oder cyclischen Alkylsubstituenten, die jeweils 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen und die über eine Carbonylgruppe gebunden ist. Beispielsweise seien genannt: N,N-Dimethylaminocarbonyl, N,N-Diethylaminocarbonyl, N-Ethyl-N-methylaminocarbonyl, N-Methyl-N-n-propylaminocarbonyl, N-Methyl-N-cyclopropylaminocarbonyl, N-Isopro-

- 9 -

pyl-N-n-propyl-aminocarbonyl, N-t-Butyl-N-methylaminocarbonyl, N-Ethyl-N-n-pentylaminocarbonyl und N-n-Hexyl-N-methylaminocarbonyl.

5 Halogen steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom und Jod. Bevorzugt sind Fluor, Chlor und Brom. Besonders bevorzugt sind Fluor und Chlor.

10 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl ("C₅-C₁₀-Heteroaryl") steht im Rahmen der Erfindung für 5- bis 10-gliedrige, Heteroatome enthaltende aromatische Ringe mit wenigstens einem aromatischen Ring, die 1 bis 4 Heteroatome enthalten können, die ausgewählt werden aus O, S und N. Heteroaryl kann seinerseits noch über C oder N substituiert sein. Beispielsweise seien genannt: Pyridyl, Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indolicenyl, Indolyl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyl, etc.

15 Ein 5- bis 7-gliedriger gesättigter oder teilweise ungesättigter Heterocyclus ("C₅-C₇-Heterocyclyl") mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein 20 Ringstickstoffatom verknüpft ist. Heterocyclyl kann seinerseits noch über C oder N substituiert sein. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Azepinyl, Diazepinyl. Bevorzugt sind Piperidinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

25 Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

30 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoff-säure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure,

- 10 -

Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoësäure.

5 Als Salze können aber auch Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methylpiperidin, oder abgeleitet von natürlichen Aminosäuren wie beispielsweise Glycin, Lysin, Arginin oder Histidin.

10

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

15

20 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Prodrugs vorliegen. Dies gilt insbesondere für die Hydroxy-Gruppe an R⁵, die weitgehend ohne Verlust der Aktivität verestert sein kann. Dazu gehören beispielsweise und vorzugsweise aliphatische Ester, z.B. Butylester, aromatische Ester, z.B. Benzylester, oder α -Aminosäureester, z. B. Bernsteinsäuremonoamid.

25

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

A über die Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und

30 A für Sauerstoff oder NR⁶ steht,

- 11 -

E für Sauerstoff, CR⁹R¹⁰ oder NR⁷ steht,

Y für Sauerstoff oder NR⁸ steht,

5 D und X gleich oder verschieden sind und jeweils für Sauerstoff oder Schwefel stehen,

G für Wasserstoff steht,

10 oder

G für C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei C₆-C₁₀-Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und C₁-C₆-Alkyl,

15 worin

20 C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl oder C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein können mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und C₆-C₁₀-Aryl,

25 oder

30

- 12 -

G für C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei C₆-C₁₀-Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit Phenyl,

worin

5

Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino-carbonyl und C₁-C₆-Alkyl,

10

worin

15

C₁-C₆-Alkyl seinerseits gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

20

oder

G für C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei C₆-C₁₀-Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit Phenyl,

25

worin

Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit C₅-C₆-Heteroaryl oder C₅-C₇-Heterocyclyl,

30

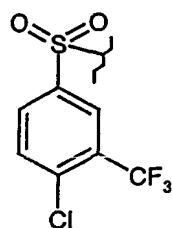
worin

- 13 -

C₅-C₆-Heteraryl oder C₅-C₇-Heterocycll ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino,
 5 Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

oder

10 G für C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei C₆-C₁₀-Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit einer Gruppe der folgenden Formel



oder

15 G für C₅-C₁₀-Heteraryl oder C₅-C₇-Heterocycll steht, wobei C₅-C₁₀-Heteraryl oder C₅-C₇-Heterocycll gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,
 20

oder

25 G für C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht, wobei C₃-C₁₀-Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen,

- 14 -

Nitro, Cyano, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

5 R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₆-C₁₀-Aryl oder C₁-C₆-Alkyl, wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono-oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, stehen,

10 und

15 15 wobei C₆-C₁₀-Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und C₁-C₆-Alkyl,

20 worin

25 25 C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

30 30 wobei R¹, R², R³ und R⁴ nicht gleichzeitig Wasserstoff sind,

- 15 -

oder

R¹ und R² oder R³ und R⁴ bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₆-Cycloalkyl-Ring, wobei der C₃-C₆-Cycloalkyl-Ring gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

10

oder

R¹ und R³ bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen C₃-C₆-Cycloalkyl-Ring, wobei der C₃-C₆-Cycloalkyl-Ring gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

20

R⁵ für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei C₁-C₆-Alkoxy, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino oder C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein können mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

25

R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen, wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der

30

- 16 -

Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

5 R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, NR¹¹R¹², OR¹³ oder C₁-C₆-Alkyl stehen, wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

10 15 R¹¹, R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen, wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

20 sowie deren Tautomere, Stereoisomere, stereoisomere Gemische und deren pharmakologisch verträglichen Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

25 A über die Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist und

A für NR⁶ steht,

E für NR⁷ steht,

30

Y für NR⁸ steht,

D und X für Sauerstoff stehen,

5 G für C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei C₆-C₁₀-Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Cyano und C₁-C₆-Alkyl,

worin

10 C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten von Halogen,

oder

15 G für C₅-C₆-Heteroaryl steht, wobei C₅-C₆-Heteroaryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen und C₁-C₃-Alkyl,

20 oder

G für C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht, wobei C₃-C₁₀-Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten C₁-C₆-Alkyl,

25 R¹, R² und R³ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder für C₁-C₃-Alkyl stehen,

30 R⁴ für Wasserstoff, C₆-C₁₀-Aryl oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono-oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-

- 18 -

Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

und

5

wobei C₆-C₁₀-Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy und C₁-C₆-Alkyl,

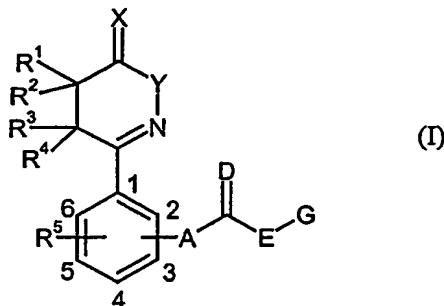
10 wobei R¹, R², R³ und R⁴ nicht gleichzeitig Wasserstoff sind,

R⁵ für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

R⁶, R⁷ und R⁸ für Wasserstoff stehen,
20 sowie deren Tautomere, Stereoisomere, stereoisomere Gemische und deren pharmakologisch verträglichen Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
25

- 19 -



in welcher

A über die Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist und

5

A für NR⁶ steht,E für NR⁷ steht,10 Y für NR⁸ steht,

D und X für Sauerstoff stehen,

15 G für C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei C₆-C₁₀-Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen oder C₁-C₆-Alkyl,

worin

20 C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten von Halogen, bevorzugt Fluor,

R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder für C₁-C₃-Alkyl stehen,

25

- 20 -

R⁵ für Wasserstoff steht,

R⁶, R⁷ und R⁸ für Wasserstoff stehen,

5 sowie deren Tautomere, Stereoisomere, stereoisomere Gemische und deren pharmakologisch verträglichen Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

10 A über die Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist und

A für NR⁶ steht,

E für NR⁷ steht,

15

Y für NR⁸ steht,

D und X für Sauerstoff stehen,

20 G für C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei C₆-C₁₀-Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen oder C₁-C₆-Alkyl,

worin

25

C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten von Halogen, bevorzugt Fluor,

30 R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder für C₁-C₃-Alkyl stehen,

- 21 -

wobei R¹, R², R³ und R⁴ nicht gleichzeitig Wasserstoff sind,

R⁵ für Wasserstoff steht,

5 R⁶, R⁷ und R⁸ für Wasserstoff stehen,

sowie deren Tautomere, Stereoisomere, stereoisomere Gemische und deren pharmakologisch verträglichen Salze.

10 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) der Rest A über die Position 3 an den Aromaten gebunden.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) für D und X Sauerstoff auf.

15 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) für A, E und Y NH auf.

20 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist in den Verbindungen der allgemeinen Formel (I) G substituiertes Phenyl.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) für R¹, R² und R⁵ Wasserstoff und für R³ und R⁴ Methyl auf.

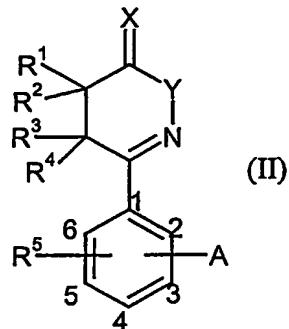
25 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform weisen die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) für R⁵ Wasserstoff, Hydroxy, Chlor oder Fluor auf.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I).

30 Bei Verfahren

- 22 -

[A] setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (II),



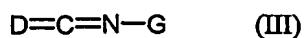
5 in welcher

A über die Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist und

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, A, X und Y die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

10

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III),

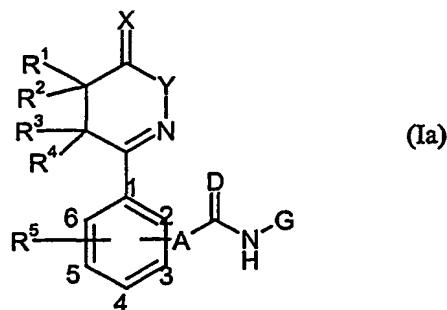


in welcher

15

D und G die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia),



in welcher

A über die Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und

5

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, A, D, G, X und Y die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

10 in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere
15 Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, als Lösungsmittel sind bevorzugt Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Kalium-tert.-butylat,
20 oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Triethylamin, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck, um.

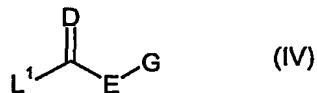
- 24 -

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) werden im Folgenden als (IIa), (IIb) und (IIc) dargestellt.

5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Bei Verfahren

10 [B] setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (II) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV),

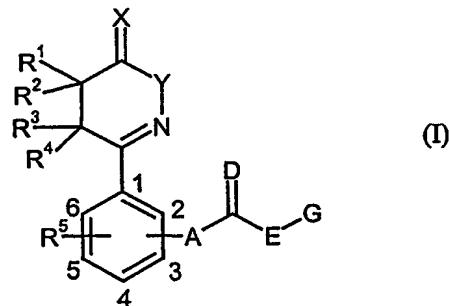


in welcher

D, E und G die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und

15 L^1 für p-Nitrophenyl oder Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, steht,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



20 in welcher

A über die Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und

- 25 -

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, A, D, E, G, X und Y die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

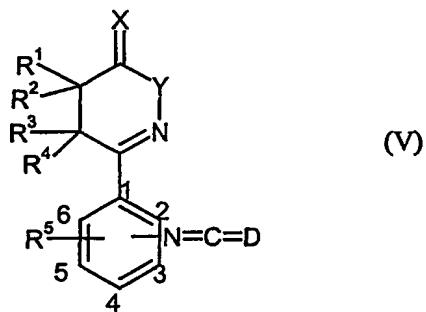
in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie
5 Methylenechlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetra-
chlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether,
Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Gly-
koldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie
Benzol, Xyol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere
10 Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethyl-
acetamid, 2-Butanon, Acetonitril oder Pyridin, als Lösungsmittel sind bevor-
zugt Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid, gegebenenfalls in Gegenwart
einer Base, wie beispielsweise Alkalicarbonate wie Cäsiumpcarbonat,
Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Kalium-tert.-butylat, oder andere Basen
15 wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevor-
zugt Triethylamin, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raum-
temperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck, um.

20 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind bekannt oder lassen sich
nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Bei Verfahren

[C] setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (V),

- 26 -



in welcher

-NCD über die Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und

5

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, D, X$ und Y die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI),

10

H—M—G (VI)

in welcher

G die oben angegebene Bedeutung aufweist, und

15

M für Sauerstoff oder NR^7 steht,

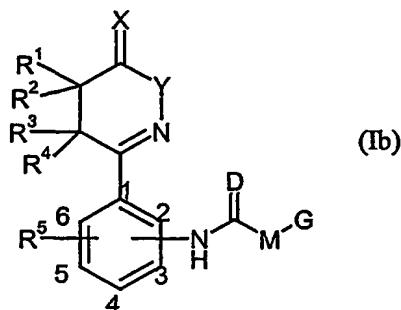
worin

20

R^7 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib),

- 27 -



in welcher

-NH-C(D)-M-G über die Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden
5 ist, und

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, D, G, M, X und Y die oben angegebene Bedeutung
aufweisen,

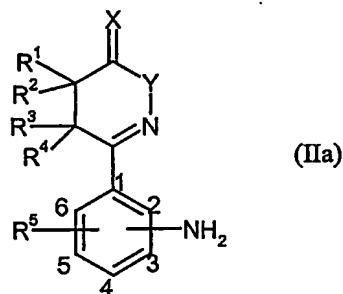
10 in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie
Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetra-
chlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether,
Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran,
Glycoldimethylether oder Diethylenglycoldimethylether, Kohlenwasserstoffe
15 wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder
andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethyl-
acetamid, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, als
Lösungsmittel sind bevorzugt Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid, gegebe-
nenfalls in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Alkalicarbonate wie
20 Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Kalium-tert.-butylat,
oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin oder Diiso-
propylethylamin, bevorzugt Triethylamin, bevorzugt in einem Temperatur-
bereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei
Normaldruck, um.

- 28 -

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa),

5



in welcher

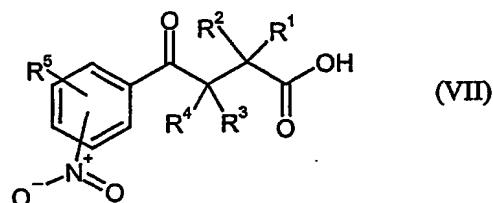
NH₂ über die Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist und

10

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X und Y die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (VII),

15



in welcher

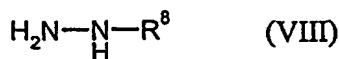
NO₂ über die Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist und

20

R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

im Falle, wenn für X Sauerstoff steht,

zunächst mit Hydrazin, Hydroxylamin oder einer Verbindung der allgemeinen Formel (VIII),



5

in welcher

R^8 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

10 um und reduziert anschließend die Nitrogruppe zur Aminogruppe. Diese beiden Reaktionen können in ein oder zwei Reaktionsschritten stattfinden.

Bei einem einstufigen Verfahren wird mit Hydrazin und mit Palladium auf Kohle gleichzeitig in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Ether wie Diethylether, 15 Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylool, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, als Lösungsmittel sind bevorzugt Ethanol oder iso-Propanol, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck, umgesetzt.

Bei einem zweistufigen Verfahren wird zunächst mit Hydrazin, Hydroxylamin oder einer Verbindung der allgemeinen Formel (VIII) in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylool, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethyl-

30

- 30 -

acetamid, Acetonitril oder Pyridin, als Lösungsmittel sind bevorzugt Ethanol oder iso-Propanol, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck, umgesetzt.

5 In der zweiten Stufe wird mit Wasserstoffdonoren, bevorzugt Hydrazin oder Wasserstoff und mit Palladium auf Kohle, oder mit Zinndichlorid in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-
10 Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfaktionen, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, als Lösungsmittel sind bevorzugt Ethanol, iso-Propanol oder im Falle von Zinndichlorid in Dimethylformamid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der
15 Lösungsmittel bei Normaldruck bis 3 bar, umgesetzt.

Im Falle, wenn für X Schwefel steht,

20 wird zunächst mit Hydrazin, Hydroxylamin oder einer Verbindung der allgemeinen Formel (VIII) umgesetzt, dann mit Lawesson-Reagenz der Sauerstoff gegen Schwefel ausgetauscht und anschließend die Nitrogruppe zur Aminogruppe reduziert.

25 In der ersten Stufe wird zunächst mit Hydrazin, Hydroxylamin oder einer Verbindung der allgemeinen Formel (VIII) in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfaktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril
30 oder Pyridin, als Lösungsmittel sind bevorzugt Ethanol oder iso-Propanol, bevorzugt

- 31 -

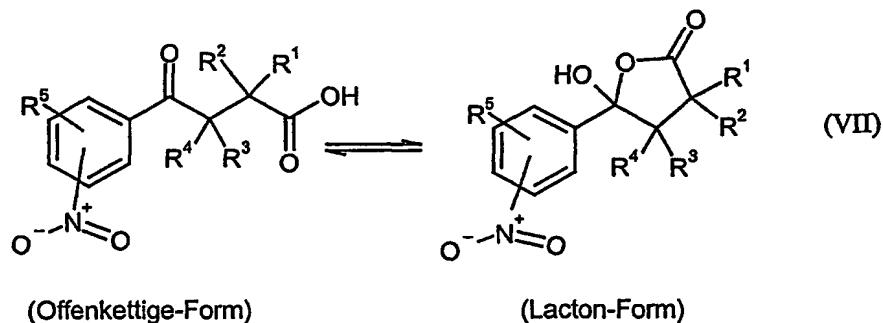
in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck, umgesetzt.

5 In der zweiten Stufe wird mit Lawesson-Reagenz in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetra-chlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykol-dimethylether oder Diethylenglycoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel
10 wie Nitromethan, 1,2-Dimethoxyethan, Dimethylsulfoxid oder Pyridin, bevorzugt sind Toluol, Xylol oder Dioxan, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck, durchgeführt.

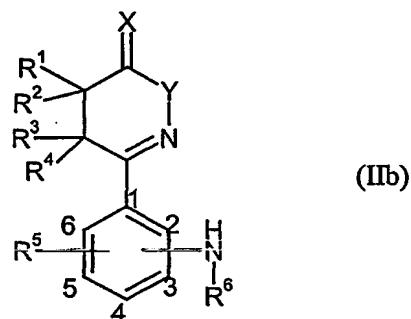
15 In der dritten Stufe wird mit Wasserstoffdonoren, bevorzugt Hydrazin oder Wasserstoff und mit Palladium auf Kohle, oder mit Zinndichlorid in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglycoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacet-amid, Acetonitril oder Pyridin, als Lösungsmittel sind bevorzugt Ethanol, iso-Propanol oder im Falle von Zinndichlorid in Dimethylformamid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck bis 3 bar, umgesetzt.

20 25 Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) können in zwei verschiedenen Formen vorliegen. Im Verlaufe der Beschreibung der Verfahren wird nur die Offenkettige-Form gezeichnet.

- 32 -



Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IIb),



5

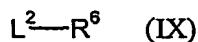
in welcher

NHR^6 über die Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist und

10 $\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5, \text{R}^6, \text{X}$ und Y die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IX),

15



in welcher

R^6 die oben angegebene Bedeutung aufweist, und

- 33 -

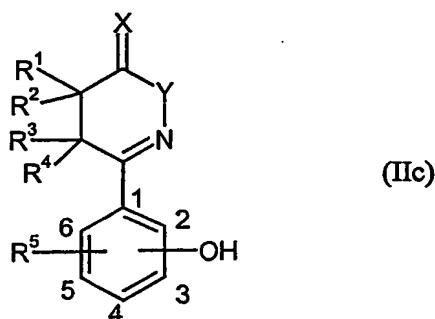
L^2 für Halogen, bevorzugt Brom oder Iod, steht,

in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, als Lösungsmittel sind bevorzugt Tetrahydrofuran oder Diethylether, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid, Lithiumdiisopropylamid, oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Diisopropylethylamin, Kalium-tert.-butylat oder DBU, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck, umgesetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

20

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IIc),



in welcher

25

- 34 -

OH über die Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist und

$R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, X$ und Y die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

5 stellt man aus Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa) zunächst die Diazoniumverbindungen nach den dem Fachmann bekannten Methoden her und verkocht diese anschließend zu den Phenolen (vgl. Organikum, 17. Auflage, VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin, S. 543).

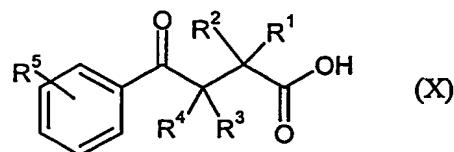
10 Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (V) werden Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa)

mit Chlorameisensäuretrichlormethylester

15 in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glycoldimethylether oder Diethylenglycoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon, Acetonitril oder Pyridin umgesetzt. Als Lösungsmittel sind bevorzugt Tetrahydrofuran oder Dichlormethan, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise 1,8-Bis-(dimethylamino)naphthalin, DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt 1,8-Bis-(dimethylamino)naphthalin, bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis zum Rückfluss der Lösungsmittel bei Normaldruck.

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (X),

- 35 -



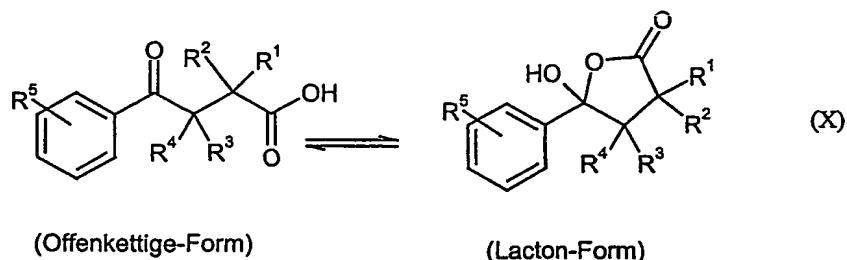
in welcher

R¹, R², R³, R⁴ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

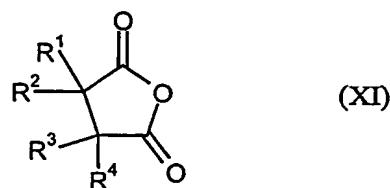
5

mit rauchender Salpetersäure, konzentrierter Salpetersäure oder Nitriersäure bevorzugt in einem Temperaturbereich von -30°C bis 0°C bei Normaldruck, um.

10 Verbindungen der allgemeinen Formel (X) können in zwei verschiedenen Formen vorliegen. Im Verlaufe der Beschreibung der Verfahren wird nur die Offenkettige-Form gezeichnet.



15 Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (X) werden Verbindungen der allgemeinen Formel (XI),



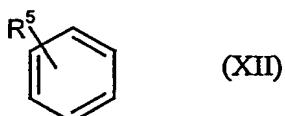
in welcher

20

- 36 -

R^1, R^2, R^3 und R^4 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XII),



5

in welcher

R^5 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

10 mit Lewissäuren, bevorzugt Aluminiumtrichlorid,

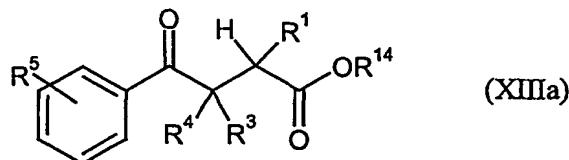
in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 15 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen-glykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Nitrobenzol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfaktionen, oder anderen Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin (als Lösungsmittel ist bevorzugt 1,2-Dichlorethan) bevorzugt in einem 20 Temperaturbereich von -20 °C bis Raumtemperatur bei Normaldruck, umgesetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) und (XII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

25 Als alternativen Syntheseweg setzt man zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (Xa), welches Verbindungen der allgemeinen Formel (X) sind, in denen

R^2 für Wasserstoff steht,

Verbindungen der allgemeinen Formel (XIIIa),



5 in welcher

R¹, R³, R⁴ und R⁵ die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und

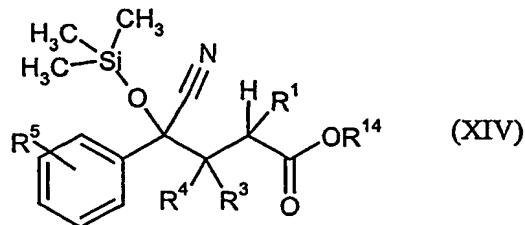
10 R¹⁴ für (C₁-C₆)-Alkyl, bevorzugt Methyl und Ethyl, steht,

15 mit Basen, wie beispielsweise Alkalihydroxide wie Natrium-, Lithium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Cäsiumpcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, bevorzugt Natriumhydroxid, in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin, oder Gemischen von Lösungsmitteln (als Lösungsmittel sind bevorzugt Tetrahydrofuran und/oder Methanol) bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis Raumtemperatur bei Normaldruck, um.

25 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (X) können auch analog zu dem für Verfahren der Verbindungen der allgemeinen Formel (Xa) beschriebenen Syntheseweg aus den Verbindungen der allgemeinen Formel (XII) hergestellt werden.

- 38 -

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XIIIa) setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV),



5 in welcher

R^1, R^3, R^4, R^5 und R^{14} die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Tetrabutylammoniumfluorid

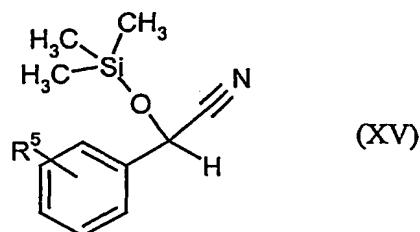
10

in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylen-glykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon, Dimethyl-sulfoxid, Acetonitril oder Pyridin (als Lösungsmittel ist bevorzugt Tetrahydrofuran)
15 bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis Raumtemperatur bei Normaldruck um.

20
25

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV) setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (XV),

- 39 -

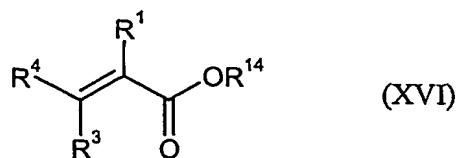


in welcher

R^5 die oben angegebene Bedeutung aufweist,

5

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XVI),



in welcher

10

R^1 , R^3 , R^4 und R^{14} die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder
 15 Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Ethylbenzol, Xylool, Toluol, Hexan, Heptan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid, Acetonitril oder Pyridin, oder Gemische der Lösungsmittel, als Lösungsmittel sind bevorzugt Diethylether, Tetrahydrofuran, Heptan und/oder Ethylbenzol, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie beispielweise Alkalihydroxide wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonate wie Cäsiumcarbonat, Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.butylat, oder Amide wie Natriumamid, Lithium-bis-(trimethylsilyl)amid, Lithiumdiisopropylamid, oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium,
 20

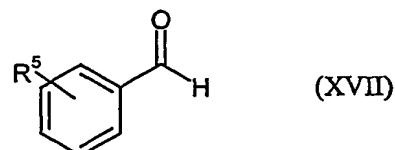
- 40 -

oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Lithiumdiisopropylamid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -78°C bis Raumtemperatur bei Normalsdruck, um.

5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XVI) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XV) setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (XVII),

10



in welcher

R⁵ die oben angegebene Bedeutung aufweist,

15

mit Trimethylsilylcyanid und Zinkiodid

20

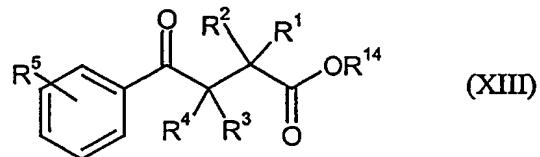
gegebenenfalls in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butylether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glycoldimethylether oder Diethylenglycoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfaktionen, oder andere Lösungsmittel wie Nitromethan, Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, 2-Butanon, Dimethylsulfoxid, Acetonitril oder Pyridin (als Lösungsmittel bevorzugt ist Tetrahydrofuran) bevorzugt in einem Temperaturbereich von Raumtemperatur bis 100°C bei Normalsdruck, um.

25

- 41 -

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XVII) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

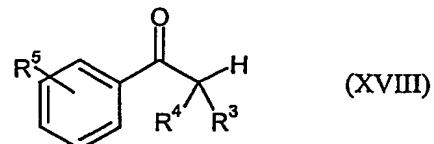
5 Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII),



in welcher

10 R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 und R^{14} die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (XVIII),

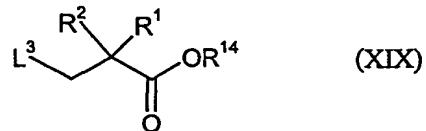


15 in welcher

R^3, R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XIX),

20



in welcher

- 42 -

R^1 , R^2 und R^{14} die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und

L^3 für Halogen, bevorzugt Brom oder Iod, steht,

5 in inerten Lösungsmitteln, hierzu gehören Ether wie Diethylether, Methyl-tert.-butyl-ether, 1,2-Dimethoxyethan, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Ethylbenzol, Xylool, Toluol, als Lösungsmittel sind bevorzugt Tetrahydrofuran oder Toluol, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie beispielsweise Amide wie Natriumamid, Lithiumhexamethyldisilazid, Kaliumhexamethyldisilazid, Lithiumdiisopropylamid, oder andere Basen wie Natriumhydrid, DBU oder Diisopropylethylamin, bevorzugt Natriumamid, Lithiumhexamethyldisilazid, Kaliumhexamethyldisilazid oder Lithiumdiisopropylamid, bevorzugt in einem Temperaturbereich von -78°C bis Raumtemperatur bei Normaldruck, um.

10

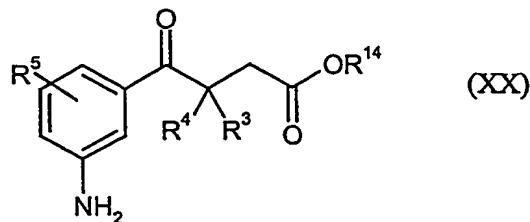
15 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XVIII) und (XIX) sind bekannt oder lassen sich nach bekannten Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren (für (XVIII) vgl. M.R. Schneider, H. Ball, J. Med. Chem. 1986, 29, 75-79; Robl, et al., Synthesis 1991, 56; J. Org. Chem. 1996, 61, 607).

20 In einem alternativen Syntheseweg zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa), welches Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa) sind, in denen

25 R^1 und R^2 für Wasserstoff stehen,

setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (XX),

- 43 -



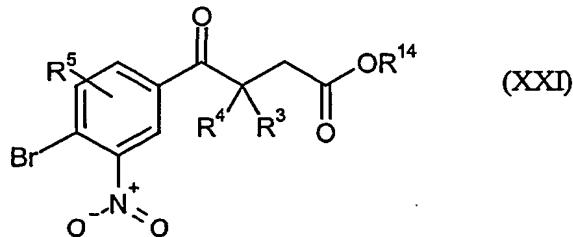
in welcher

R³, R⁴, R⁵ und R¹⁴ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

5

mit Hydrazin um. Die Umsetzung erfolgt analog der ersten Stufe des zweistufigen Verfahrens, das zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa) beschrieben ist.

10 Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XX), setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (XXI),



in welcher

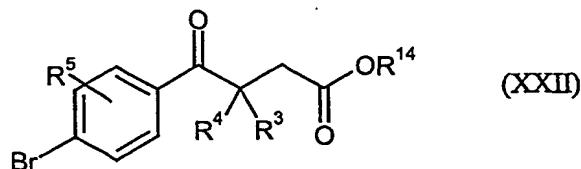
15 R³, R⁴, R⁵ und R¹⁴ die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Reduktionsmitteln um. Die Umsetzung erfolgt analog der zweiten Stufe des zweistufigen Verfahrens, das zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa) beschrieben ist.

20

Zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XXI), setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (XXII),

- 44 -



in welcher

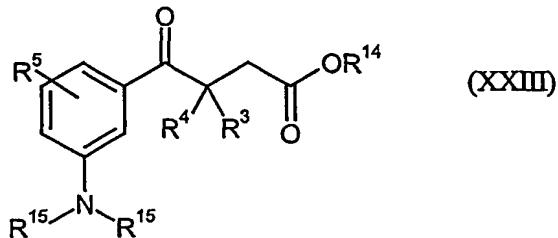
R^3 , R^4 , R^5 und R^{14} die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

5

mit rauchender Salpetersäure, konzentrierter Salpetersäure oder Nitriersäure analog des Verfahrens, das zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) beschrieben ist, um.

10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXII) lassen sich nach dem für die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII) beschriebenen Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

15 In einem alternativen Syntheseweg zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XX), setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel (XXIII),



in welcher

R^3 , R^4 , R^5 und R^{14} die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

20

und

R^{15} für Allyl oder Benzyl steht,

im Falle von Benzyl mit Reduktionsmitteln um. Die Umsetzung erfolgt analog der zweiten Stufe des zweistufigen Verfahrens, das zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IIa) beschrieben ist.

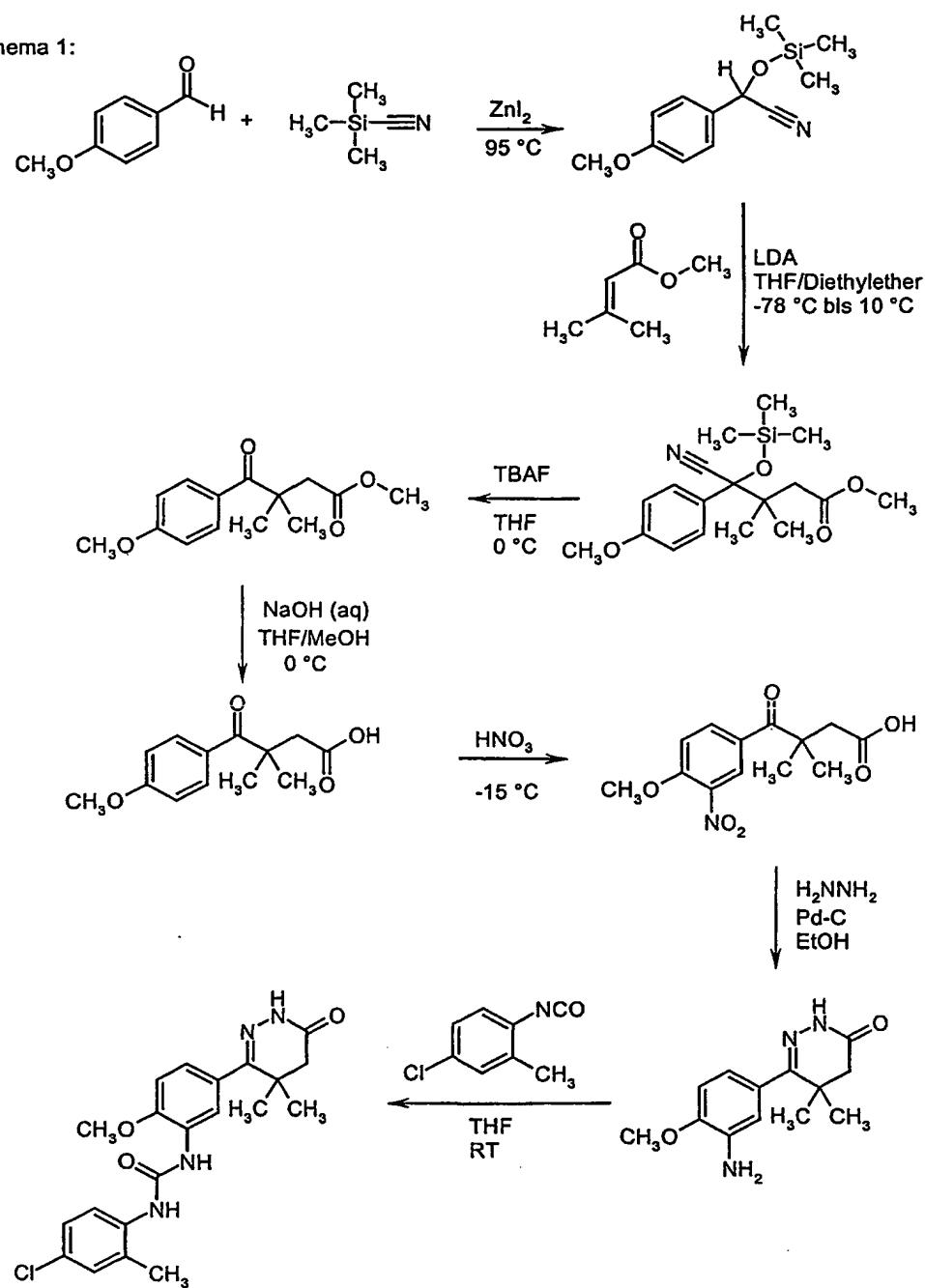
5 Im Falle von Allyl wird ein Verfahren mit Tetrakistriphenylphosphinpalladium und N,N-Dimethylbarbitursäure verwendet, vergl. F. Garro-Helion, A. Merzouk, F. Guibe, J. Org. Chem. 1993, 58, 6109-6113.

10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXIII) lassen sich nach dem für die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII) beschriebenen Verfahren aus den entsprechenden Edukten synthetisieren.

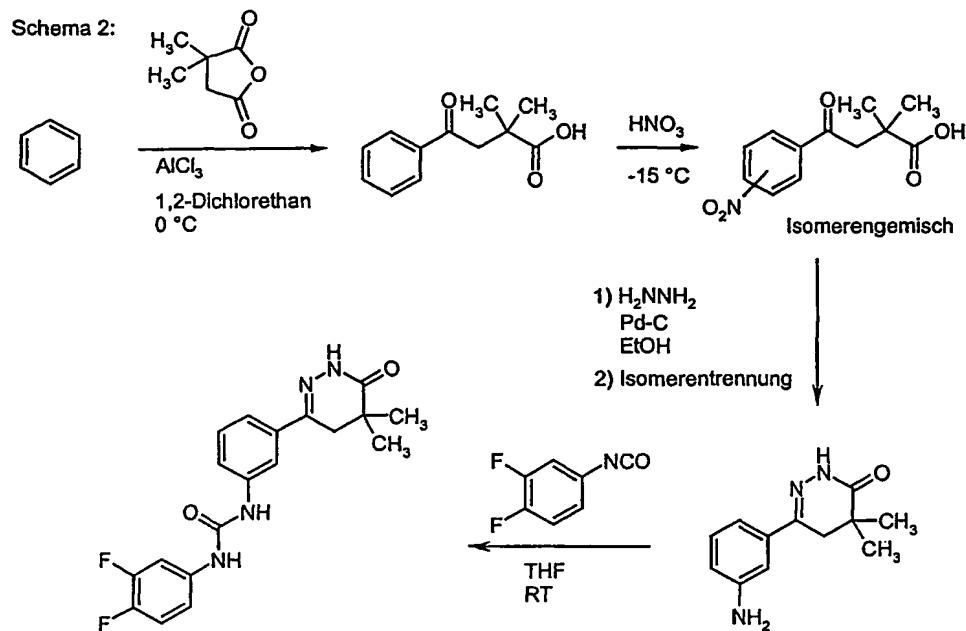
Die oben beschriebenen Verfahren können durch die folgenden Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

- 46 -

Schema 1:

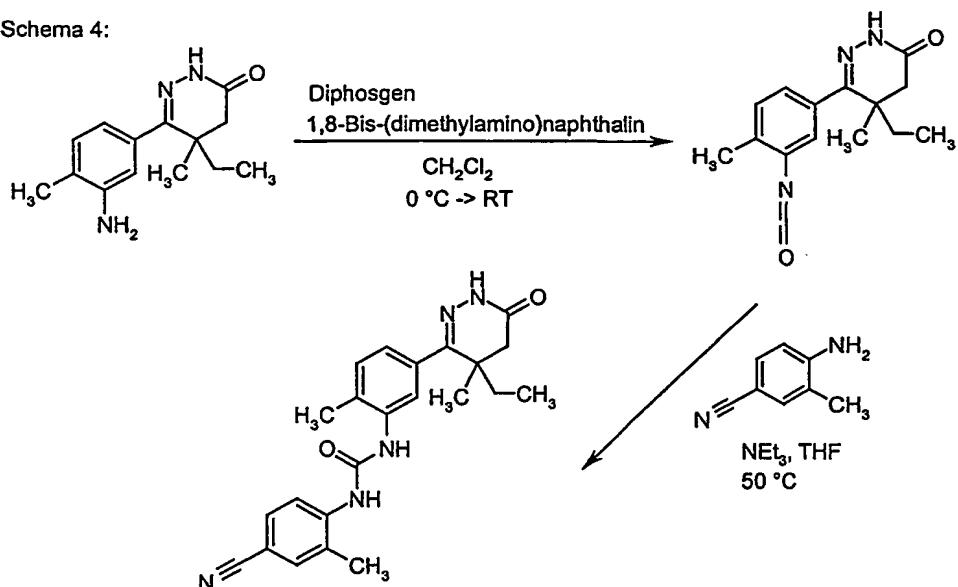


- 47 -

**Schema 3:**

- 48 -

Schema 4:



Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares überraschendes Wirkspektrum. Sie zeigen eine antivirale Wirkung gegenüber Vertretern der Gruppe der Herpesviridae, besonders gegenüber dem humanen Cytomegalievirus (HCMV). Sie sind somit zur Behandlung und Prophylaxe von Erkrankungen, die durch Herpesviridae, insbesondere von Erkrankungen, die durch humane Cytomegalieviren hervorgerufen werden, geeignet.

5 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können aufgrund ihrer besonderen Eigenschaften zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Prophylaxe oder Behandlung von Krankheiten, insbesondere viraler Erkrankungen, geeignet sind, verwendet werden.

10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) stellen aufgrund ihrer Eigenschaften wertvolle Wirkstoffe zur Behandlung und Prophylaxe von humanen Cytomegalievirus-Infektionen und dadurch hervorgerufenen Erkrankungen dar. Als Indikationsgebiete können beispielsweise genannt werden:

15

- 49 -

- 1) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei AIDS-Patienten
(Retinitis, Pneumonitis, gastrointestinale Infektionen).
- 5 2) Behandlung und Prophylaxe von Cytomegalievirus-Infektionen bei Knochenmark- und Organtransplantationspatienten, die an einer HCMV-Pneumonitis, -Enzephalitis, sowie an gastrointestinalen und systemischen HCMV-Infektionen oft lebensbedrohlich erkranken.
- 10 3) Behandlung und Prophylaxe von HCMV-Infektionen bei Neugeborenen und Kleinkindern.
- 4) Behandlung einer akuten HCMV-Infektion bei Schwangeren.
- 15 5) Behandlung der HCMV-Infektion bei immunsupprimierten Patienten bei Krebs und Krebs-Therapie.

Die neuen Wirkstoffe können alleine und bei Bedarf auch in Kombination mit anderen antiviralen Wirkstoffen wie beispielsweise Gancyclovir oder Acyclovir eingesetzt werden.

20

Biologische Testbeschreibungen:

in vitro-Wirkung:

Anti-HCMV- (Anti-Humanes Cytomegalie-Virus) Zytopathogenitätstests:
25 Die Testverbindungen werden als 50 millimolare (mM) Lösungen in Dimethylsulfoxid (DMSO) eingesetzt. Ganciclovir, Foscarnet und Cidofovir dienen als Referenzverbindungen. Nach der Zugabe von jeweils 2 µl der 50, 5, 0,5 und 0,05 mM DMSO-Stammlösungen zu je 98 µl Zellkulturmedium in der Reihe 2 A-H in Doppelbestimmung werden 1:2-Verdünnungen mit je 50 µl Medium bis zur Reihe 11 der 30 96-Well-Platte durchgeführt. Die Wells in den Reihen 1 und 12 enthalten je 50 µl

- 50 -

Medium. In die Wells werden dann je 150 µl einer Suspension von 1×10^4 Zellen (humane Hautfibroblasten [NHDF = normal human dermal fibroblasts]) pipettiert (Reihe 1 = Zellkontrolle) bzw. in die Reihen 2-12 ein Gemisch von HCMV-infizierten und nichtinfizierten NHDF-Zellen (M.O.I. = 0,001 - 0,002), d.h. 1-2 infizierte Zellen auf 1000 nicht-infizierte Zellen. Die Reihe 12 (ohne Substanz) dient als Viruskontrolle. Die End-Testkonzentrationen liegen bei 250 - 0,0005 µM. Die Platten werden 6 Tage bei 37°C / 5% CO₂ inkubiert, d.h. bis in den Viruskontrollen alle Zellen infiziert sind (100% cytopathogener Effekt [CPE]). Die Wells werden dann durch Zugabe eines Gemisches von Formalin und Giemsa's Farbstoff fixiert und gefärbt (30 Minuten), mit aqua bidest. gewaschen und im Trockenschränkchen bei 50°C getrocknet. Danach werden die Platten mit einem Overhead-Mikroskop (Plaque multiplier der Firma Technomara) visuell ausgewertet.

Die folgenden Daten können von den Testplatten ermittelt werden:

15 CC₅₀ (NHDF) = Substanzkonzentration in µM, bei der im Vergleich zur unbehandelten Zellkontrolle keine sichtbaren cytostatischen Effekte auf die Zellen erkennbar sind;

20 EC₅₀ (HCMV) = Substanzkonzentration in µM, die den CPE (cytopathischen Effekt) um 50% im Vergleich zur unbehandelten Viruskontrolle hemmt;

$$\text{SI (Selektivitätsindex)} = \text{CC}_{50} (\text{NHDF}) / \text{EC}_{50} (\text{HCMV}).$$

25 In vivo-Wirkung:

HCMV Xenograft-Gelfoam®-Modell:

Tiere:

30 3-4 Wochen alte weibliche immundefiziente Mäuse (16-18 g), Fox Chase SCID oder Fox Chase SCID-NOD oder SCID-beige werden von kommerziellen Züchtern

(Bomholtgaard, Jackson) bezogen. Die Tiere werden unter sterilen Bedingungen (einschließlich Streu und Futter) in Isolatoren gehalten.

Virusanzucht:

5 Humanes Cytomegalievirus (HCMV), Stamm DavisSmith, wird *in vitro* auf humanen embryonalen Vorhautfibroblasten (NHDF-Zellen) angezüchtet. Nach Infektion der NHDF-Zellen mit einer Multiplizität der Infektion (M.O.I) von 0.01 werden die virusinfizierten Zellen 5-7 Tage später geerntet und in Gegenwart von Minimal Essential Medium (MEM), 10% foetalem Kälberserum (FKS) mit 10% DMSO bei -40°C aufbewahrt. Nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehner-schritten erfolgt die Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenter NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot.

Vorbereitung der Schwämme, Transplantation, Behandlung und Auswertung:

15 1x1x1 cm große Kollagenschwämme (Gelfoam®; Fa. Peasel & Lorey, Best.-Nr. 407534; K.T. Chong et al., Abstracts of 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999, S. 439) werden zunächst mit Phosphat-gepuffter Saline (PBS) benetzt, die eingeschlossenen Luftblasen durch Entgasen entfernt und dann in MEM + 10% FKS aufbewahrt. 1×10^6 virusinfizierte NHDF-Zellen (Infektion mit HCMV-Davis M.O.I = 0.01) werden 3 Stunden nach Infektion abgelöst und in 20 µl MEM, 10 % FKS auf einen feuchten Schwamm getropft. 12-13 Stunden später werden die infizierten Schwämme mit 25 µl PBS / 0,1% BSA / 1 mM DTT mit 5 ng/µl basic Fibroblast Growth Factor (bFGF) inkubiert. Zur Transplantation werden die immundefizienten Mäuse mit Avertin narkotisiert, das Rückenfell mit Hilfe eines Trockenrasierers entfernt, die Oberhaut 1-2 cm geöffnet, entlastet und die feuchten Schwämme unter die Rückenhaut transplantiert. Die Operationswunde wird mit Gewebekleber verschlossen. 24 Stunden nach der Transplantation werden die Mäuse über einen Zeitraum von 8 Tagen dreimal täglich (7.00 Uhr und 14.00 Uhr und 19.00 Uhr) peroral mit Substanz behandelt. Die Dosis beträgt 7 oder 15 oder 30 oder 60 mg/kg Körpergewicht, das Applikationsvolumen 10 ml/kg Körpergewicht. Die Formulierung der Substanzen erfolgt in Form einer 0,5%-igen Tylosesuspension

- 52 -

mit 2 % DMSO. 9 Tage nach Transplantation und 16 Stunden nach der letzten Substanzapplikation werden die Tiere schmerzlos getötet und der Schwamm entnommen. Die virusinfizierten Zellen werden durch Kollagenaseverdau (330 U / 1,5 ml) aus dem Schwamm freigesetzt und in Gegenwart von MEM, 10% foetalem Kälberserum, 5 10 % DMSO bei -140°C aufbewahrt. Die Auswertung erfolgt nach serieller Verdünnung der virusinfizierten Zellen in Zehnerschritten durch Titerbestimmung auf 24-Well-Platten konfluenter NHDF-Zellen nach Vitalfärbung mit Neutralrot. Ermittelt wird die Anzahl infektiöser Viruspartikel nach Substanzbehandlung im Vergleich zur placebobehandelten Kontrollgruppe.

10

Repräsentative Wirkdaten für die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in Tabelle 1 wiedergegeben:

15

Tabelle 1

Beispiel Nr.	NHDF CC50 [μ M]	HCMV EC50 [μ M]	SI HCMV	Murines xenograft Modell ED50 [mg/kg] t.i.d.
1	125	0,96	130	18
2	23	0,07	329	n.d.
3	24	0,13	185	n.d.
4	>23	0,15	>153	8
5	125	6,10	21	n.d.

20

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lösemittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Verbindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Mengen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösemitteln und/oder Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emulgiermitteln und/oder Dispergiermitteln, wobei z.B. im Fall der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenenfalls organische Lösemittel als Hilfslösemittel verwendet werden können.

5 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise oral, parenteral oder topisch, insbesondere perlingual oder intravenös.

10 Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trägermaterialien eingesetzt werden.

15 Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis 25 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

20 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Abkürzungen:

abs.	absolut
Ac	Acetyl
acac	Acetylacetonyl
AIBN	α, α' -Azobis(isobutyronitril)
Aloc	Allyloxycarbonyl
aq.	wässrig
9-BBN	9-Borabicyclo[3.3.1]nonan
Bn	Benzyl
Boc	tert.-Butoxycarbonyl
Bom	Benzyloxymethyl
BOP	Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium-Hexafluorophosphat
Bu	Butyl
Bz	Benzoyl
CAN	Cerammoniumnitrat
Cbz	Benzyloxycarbonyl
CDI	<i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol
CH	Cyclohexan
Cp	Cyclopentadienyl
CSA	10-Camphersulfonsäure
Dabco	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan
DAST	Diethylaminoschwefeltrifluorid
DBN	1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCE	1,2-Dichlorethan
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DCM	Dichlormethan
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzochinon
DEAD	Azodicarbonsäurediethylester
d.e.	Diastereomerüberschuß
dest.	destilliert
DHP	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran
DIAD	Azodicarbonsäurediisopropylester
DIBAH	Diisobutylaluminiumhydrid
DIC	Diisopropylcarbodiimid
DIEA	<i>N,N</i> -Diisopropylethylamin

- 55 -

DMA	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	4- <i>N,N</i> -Dimethylaminopyridin
DME	1,2-Dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMPU	<i>N,N'</i> -Dimethylpropylenharnstoff
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNPH	2,4-Dinitrophenylhydrazin
DPPA	Diphenylphosphorylazid
EDC	<i>N'</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N</i> -ethylcarbodiimid x HCl
e.e.	Enantiomerenüberschuß
EE	Ethylacetat (Essigsäureethylester)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
eq	Äquivalent(e)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
Et	Ethyl
fl.	flüssig
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
Fp.	Schmelzpunkt
Fr.	Fraktion
GC	Gaschromatographie
ges.	gesättigt
HATU	<i>O</i> -(7-Azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Hexafluorophosphat
HBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Hexafluorophosphat
HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan
HMPA o. HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol x H ₂ O
HOSu	<i>N</i> -Hydroxysuccinimid
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
Im	Imidazol-1-yl
IR	Infrarotspektroskopie
konz.	konzentriert
Kp.	Siedepunkt
krist.	kristallin / kristallisiert
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
LDA	Lithium- <i>N,N</i> -diisopropylamid
LiHMDS	Lithium- <i>N,N</i> -bistrimethylsilylamid
Lit.	Literatur(stelle)
Lsg.	Lösung

- 56 -

m	meta
mCPBA	meta-Chlorperbenzoësäure
Me	Methyl
MEK	Methylethylketon
MEM	Methoxyethoxymethyl
MG	Molekulargewicht
MOM	Methoxymethyl
MPLC	Mitteldruckflüssigchromatographie
Ms	Methansulfonyl (Mesyl)
MS	Massenspektroskopie
MTBE	Methyl-tert.butylether
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NCS	<i>N</i> -Chlorsuccinimid
Nd.	Niederschlag
NIS	<i>N</i> -Iodsuccinimid
NMM	<i>N</i> -Methylmorpholin
NMO	<i>N</i> -Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMR	Kernresonanzspektroskopie
o	ortho
p	para
p.A.	pro analysi
PCC	Pyridiniumchlorochromat
PDC	Pyridiniumdichromat
Pfp	Pentafluorphenyl
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
PMB	p-Methoxybenzyl
PNB	p-Nitrobenzyl
PPA	Polyphosphorsäure
PPTS	Pyridinium-p-toluolsulfonat
Pr	Propyl
PS	Polystyrol (-Harz)
py	Pyridin
PyBOP	Benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium-Hexafluorophosphat
RF	Rückfluß
R _f	Retentionsindex (bei DC)
RP	reverse phase (bei HPLC)
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
SEM	2-(Trimethylsilyl)ethoxymethyl

subl.	sublimiert
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBAI	Tetrabutylammoniumiodid
TBDMS	tert.-Butyldimethylsilyl
TBDPS	tert.-Butyldiphenylsilyl
TBTU	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium-Tetrafluoroborat
TEA	Triethylamin
techn.	technisch
Teoc	2-(Trimethylsilyl)ethoxycarbonyl
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFAA	Trifluoracetanhydrid
TfOH	Trifluormethansulfonsäure
THF	Tetrahydrofuran
THP	Tetrahydropyranyl
TIPS	Triisopropylsilyl
titr.	titriert
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylenediamin
TMOF	Trimethylorthoformiat
TMS	Trimethylsilyl
TPP	Triphenylphosphin
TPPO	Triphenylphosphinoxid
Trt	Trityl
Ts	p-Toluolsulfonyl (Tosyl)
TsOH	p-Toluolsulfonsäure
v/v	Volumen-zu-Volumen-Verhältnis (einer Lösung)
verd.	verdünnnt
vgl.	vergleiche
Vol.	Volumen
w/w	Gewicht-zu-Gewicht-Verhältnis (einer Lösung)
wässr.	wässrig
Z	Benzoyloxycarbonyl
Zers.	Zersetzung

Ausgangsverbindungen:**Allgemeine Arbeitsvorschrift [A]:****5 Synthese von TMS-Cyanhydrinen**

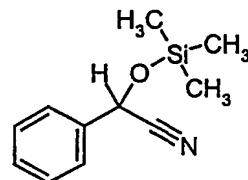
Unter einer Argonatmosphäre werden in einem ausgeheizten 100 ml Dreihalskolben 55 mmol Trimethylsilylcyanid mit einer Spatelspitze wasserfreiem Zinkiodid versetzt. Bei RT werden 50 mmol der flüssigen Aldehyde langsam (exotherme Reaktion) zugetropft (feste Aldehyde werden bei 60°C als Feststoff portionsweise zugegeben). Die erhaltene braune Reaktionsmischung wird für 7-8 Stunden auf 95°C erwärmt. Danach wird das Produkt im Hochvakuum mit Hilfe eines Kugelrohrfens destilliert. Die dabei erhaltenen farblosen oder leicht gelben Flüssigkeiten werden ohne weitere Reinigung für die nächsten Umsetzungen verwendet.

15

Nach dieser Vorschrift wurden folgende Verbindungen hergestellt :

Beispiel 1A

Phenyl[(trimethylsilyl)oxy]acetonitril



20

Ausgehend von 5,63 g (55 mmol) Trimethylsilylcyanid werden mit 5,31 g (50 mmol) Benzaldehyd 8,80 g (86% d. Th.) Produkt erhalten.

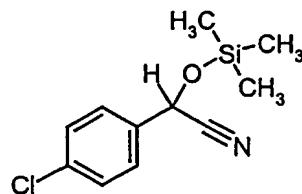
HPLC (Methode 3): $R_t = 3,38 \text{ min}$

25 MS (DCI): $m/z = 223 (\text{M}+\text{NH}_4)^+$

- 59 -

Beispiel 2A

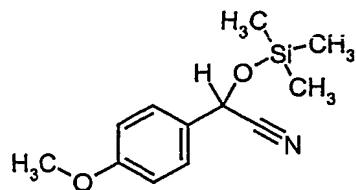
4-Chlorphenyl[(trimethylsilyl)oxy]acetonitril



5 Ausgehend von 5,63 g (55 mmol) Trimethylsilylcyanid werden mit 7,03 g (50 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd 10,84 g (90% d. Th.) Produkt erhalten.
HPLC (Methode 1): $R_t = 3,96$ min
MS (ESIpos): m/z = 239 ($M+H^+$)

10 **Beispiel 3A**

4-Methoxyphenyl[(trimethylsilyl)oxy]acetonitril



15 Ausgehend von 5,63 g (55 mmol) Trimethylsilylcyanid werden mit 6,81 g (50 mmol) 4-Methoxybenzaldehyd 10,23 g (87% d. Th.) Produkt erhalten.
HPLC (Methode 3): $R_t = 3,56$ min
MS (EI): m/z = 235 (M^+)

20 **Allgemeine Arbeitsvorschrift [B]:**

Umsetzung von TMS-Cyanhydrinen mit 3-Methyl-2-butensäuremethylester

25 1 eq. des entsprechenden TMS-Cyanhydrins wird in einem ausgeheizten 250 ml Dreihalskolben unter Argon in absolutem Diethylether gelöst und die erhaltene Lösung auf -78°C abgekühlt. Dazu werden 1,05 eq. 2 M LDA-Lösung in

- 60 -

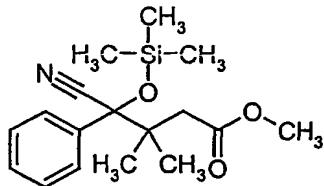
THF/Heptan/Ethylbenzol innerhalb von 30 min zugetropft. Man lässt noch 30 min bei dieser Temperatur röhren bevor 1 eq. 3-Methyl-2-butensäuremethylester, gelöst in wenig absolutem Diethylether, zugetropft wird. Innerhalb von 5 Stunden lässt man auf 0°C bis 10°C erwärmen. Daraufhin wird gesättigte Ammoniumchloridlösung
 5 zugegeben und 10 min gerührt. Die Phasen werden getrennt und die etherische Phase noch 2x mit gesättigter Ammoniumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat und Filtration wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und man erhält das Produkt, das ohne weitere Reinigung für den nächsten Syntheseschritt eingesetzt wird.

10

Nach dieser Vorschrift wurden folgende Verbindungen hergestellt :

Beispiel 4A

15 4-Cyano-3,3-dimethyl-4-phenyl-4-[(trimethylsilyl)oxy]butansäuremethylester



15

Ausgehend von 8,80 g (43 mmol) Phenyl[(trimethylsilyl)oxy]acetonitril werden,
 nach Deprotonierung mit 22,5 ml 2 M LDA-Lösung, mit 5,04 g (43 mmol) 3-
 20 Methyl-2-butensäuremethylester 13,69 g (67% d. Th.) der Titelverbindung als Roh-
 produkt erhalten.

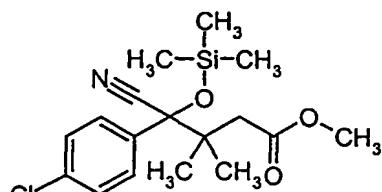
HPLC (Methode 3): R_t = 5,53 min

MS (DCI): m/z = 337 (M+NH₄)⁺

- 61 -

Beispiel 5A

4-(4-Chlorphenyl)-4-cyano-3,3-dimethyl-4-[(trimethylsilyl)oxy]-butansäuremethylester



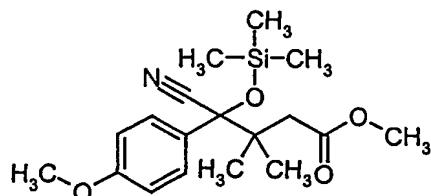
5

Ausgehend von 4,80 g (20 mmol) 4-Chlorphenyl[(trimethylsilyl)oxy]acetonitril werden, nach Deprotonierung mit 10,5 ml 2 M LDA-Lösung, mit 2,28 g (20 mmol) 3-Methyl-2-buten-säuremethylester 7,48 g (76% d. Th.) der Titelverbindung als Rohprodukt erhalten.

HPLC (Methode 3): $R_t = 5,64$ min
MS (DCI): $m/z = 371$ ($M+NH_4$)⁺

Beispiel 6A

15 4-Cyano-4-(4-methoxyphenyl)-3,3-dimethyl-4-[(trimethylsilyl)oxy]butansäuremethylester



20 Ausgehend von 10,23 g (43,5 mmol) 4-Methoxyphenyl[(trimethylsilyl)oxy]acetonitril werden, nach Deprotonierung mit 22,8 ml 2 M LDA-Lösung, mit 4,96 g (43,5 mmol) 3-Methyl-2-buten-säuremethylester 14,60 g (96% d. Th.) der Titelverbindung als Rohprodukt erhalten.

MS (DCI): $m/z = 367$ ($M+NH_4$)⁺

25

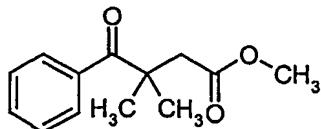
Allgemeine Arbeitsvorschrift [C]:Desilylierung mit Hilfe von TBAF

5 1 eq. der Butansäuremethylesterderivate wird unter einer Argonatmosphäre in absolutem THF (0,25 M) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 1,1 eq. einer 1 M TBAF-Lösung in THF langsam zugetropft. Man lässt noch 3 Stunden röhren, gibt dann Wasser zu und extrahiert 3x mit Dichlormethan. Nach Trocknung über Magnesiumsulfat, Filtration und Entfernung des Lösungsmittels wird säulenchromatographisch (Kieselgel: Laufmittel Cyclohexan/Ethylacetat = 85:15) oder mittels Kugelrohrdestillation gereinigt.

10

Nach dieser Vorschrift wurden folgende Verbindungen hergestellt :

15 Beispiel 7A
 3,3-Dimethyl-4-oxo-4-phenylbutansäuremethylester



20 Ausgehend von 13,44 g (42 mmol) 4-Cyano-3,3-dimethyl-4-phenyl-4-[(trimethylsilyl)oxy]butansäuremethylester werden mit 46,3 ml (46,3 mmol) einer 1 M TBAF-Lösung 6,54 g (62 % d. Th.) der Titelverbindung als Rohprodukt erhalten.
 HPLC (Methode 3): R_t = 4,25 min
 MS (DCI): m/z = 238 (M+NH₄)⁺

25 Alternative Synthesemethode:
 48,4 ml (24,20 mmol; 0,5 M Lösung in Toluol) Kaliumhexamethyldisilazid werden in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei -78°C mit 3,26 g (22 mmol) Isobutyrophenon in 10 ml Tetrahydrofuran versetzt. Nach 2 Stunden werden 4,04 g

- 63 -

(26,40 mmol) Bromessigsäuremethylester dazugegeben. Nach weiteren 2 Stunden wird mit 50 ml 1N Salzsäure versetzt. Anschließend wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach präparativer Normal-Phasen-HPLC (Säule: Kieselgel, Fluß: 150ml/min, Eluent: iso-Hexan/Essigsäureethylester = 9:1) erhält man die Zielverbindung in einer Ausbeute von 26 %.

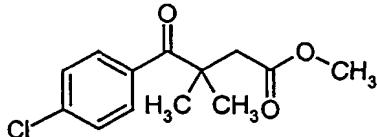
5 HPLC (Methode 3) $R_t = 4,60$ min

MS (DCI/NH₃): m/z = 238 (M+NH₄)⁺

10

Die nachfolgenden Beispiele werden nach der Allgemeinen Arbeitsvorschrift [C] dargestellt:

15 **Beispiel 8A**
4-(4-Chlorphenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester



20 Ausgehend von 6,15 g (17,4 mmol) 4-(4-Chlorphenyl)-4-cyano-3,3-dimethyl-4-[(trimethylsilyl)oxy]butansäuremethylester werden mit 19,1 ml (19,1 mmol) einer 1 M TBAF-Lösung 4,79 g (90% d. Th.) der Titelverbindung als Rohprodukt erhalten.

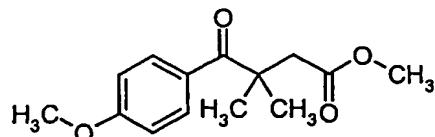
HPLC (Methode 3): $R_t = 4,64$ min

MS (DCI): m/z = 272 (M+NH₄)⁺

- 64 -

Beispiel 9A

4-(4-Methoxyphenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester



5

Ausgehend von 14,48 g (41,4 mmol) 4-Cyano-4-(4-methoxyphenyl)-3,3-dimethyl-4-[(trimethylsilyl)oxy]butansäuremethylester werden mit 45,6 ml (45,6 mmol) einer 1 M TBAF-Lösung 5,45 g (42% d. Th.) der Titelverbindung als Rohprodukt erhalten.
HPLC (Methode 3): $R_t = 4,24$ min

10 MS (ESIpos): $m/z = 251$ ($M+H$)⁺

Allgemeine Arbeitsvorschrift [D]:

Esterverseifung

15

Der zu verseifende Ester wird in einem THF/Methanol-Gemisch (1:1) gelöst und die Lösung auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 2 eq. 1 N Natronlauge langsam zugetropft. Nach beendet Reaktion (Reaktionskontrolle mittels DC) werden jeweils gleiche Anteile einer 1N Natronlauge und Dichlormethan zugegeben.

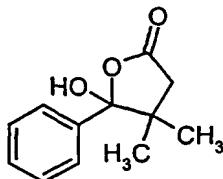
20

Die organische Phase wird zweimal mit 1 N Natronlauge extrahiert. Anschliessend werden die vereinigten wässrigen Phasen mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und das Produkt dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Nach Trocknung über Natriumsulfat, Filtration und Verdampfen des Lösungsmittels wird das Produkt erhalten und ohne weitere Aufreinigung für den nächsten Syntheseschritt verwendet.

25

Nach dieser Vorschrift wurden folgende Verbindungen hergestellt :

- 65 -

Beispiel 10A5-Hydroxy-4,4-dimethyl-5-phenyldihydro-2(3*H*)-furanon

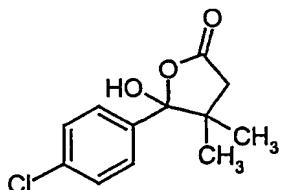
5

Ausgehend von 6,52 g (29,6 mmol) 3,3-Dimethyl-4-oxo-4-phenylbutansäuremethylester werden 5,20 g (83% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 3): R_t = 3,88 min

MS (DCI): m/z = 224 (M+NH₄)⁺

10

Beispiel 11A5-(4-Chlorphenyl)-5-hydroxy-4,4-dimethyldihydro-2(3*H*)-furanon

15

Ausgehend von 5,11 g (20 mmol) 4-(4-Chlorphenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester werden 3,60 g (72% d. Th.) Produkt erhalten.

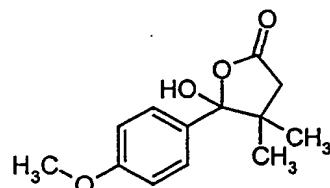
HPLC (Methode 3): R_t = 4,22 min

MS (DCI): m/z = 258 (M+NH₄)⁺

20

Beispiel 12A

5-Hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-4,4-dimethyldihydro-2(3H)-furanon



5

Ausgehend von 5,22 g (20,9 mmol) 4-(4-Methoxyphenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure-methylester werden 4,97 g (97% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 3): $R_t = 3,95$ min

MS (ESIpos): $m/z = 237$ ($M+H$)⁺

10

Allgemeine Arbeitsvorschrift [E]:Friedel-Crafts-Acylierung von Aromaten mit Carbensäureanhydriden

15 Unter Argon wird Aluminiumtrichlorid (2,4 eq.) in einem Dreihalskolben mit Rückflußkühler vorgelegt und bei RT mit 1,2-Dichlorethan versetzt (20 ml pro g Aluminiumtrichlorid). Die Suspension wird mit einem Eisbad auf 0°C gekühlt und anschließend das Anhydrid (1,05 eq.) portionsweise zugegeben. Nach vollständiger Zugabe wird 5 min nachgerührt, und dann langsam Benzol (1,0 eq.) zugetropft. Über 20 Nacht wird der Ansatz langsam auf Raumtemperatur erwärmt, anschliessend auf Eis gegossen und der Niederschlag mit 1N Salzsäure wieder aufgelöst. Die wässrige Phase wird 2x mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen 2x mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die Substanz wird als Rohprodukt in Folgereaktionen eingesetzt.

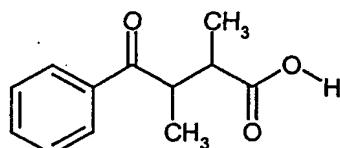
25

Nach dieser Vorschrift wurden folgende Verbindungen hergestellt :

- 67 -

Beispiel 13A

2,3-Dimethyl-4-oxo-4-phenylbutansäure



5

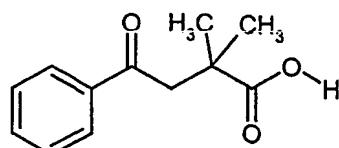
Ausgehend von 1,4g Benzol werden mit 2,46g 2,3-Dimethylbutandicarbonsäure-anhydrid 0,3g (12% d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 6): $R_t = 3,42$ minMS (ESI-POS) : $m/z = 207$ ($M+H^+$)

10

Beispiel 14A

2,2-Dimethyl-4-oxo-4-phenylbutansäure



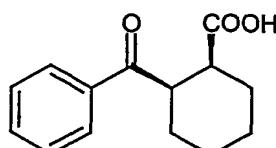
15

Ausgehend von 5,8 g Benzol werden mit 10,0g 2,2-Dimethylbutandicarbonsäureanhydrid 12,6 g (82% d. Th.) Produkt erhalten.

Fp.: 174°C

HPLC (Methode 3): $R_t = 3,91$ min20 MS (DCI) : $m/z = 207$ ($M+H^+$), 224 ($M+\text{NH}_4$)⁺**Beispiel 15A**

cis-2-Benzoylcyclohexancarbonsäure



25

- 68 -

Ausgehend von 10,0 g Benzol werden mit 20,7g cis-Cyclohexan-1,2-carbonsäure-anhydrid werden 19,7g (60 % d. Th.) Produkt als Enantiomerengemisch erhalten.

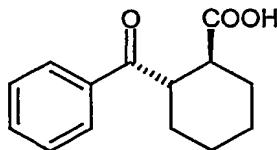
HPLC (Methode 8): $R_t = 2,89$ min

MS (ESI-POS) : m/z = 233 ($M+H^+$)

5

Beispiel 16A

trans-2-Benzoylcyclohexancarbonsäure



10

Ausgehend von 4,8 g Benzol werden mit 10,0g trans-Cyclohexan-1,2-carbonsäure-anhydrid 3,75g (45,5% d. Th.) als Enantiomerengemisch erhalten.

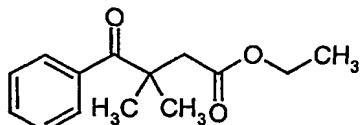
HPLC (Methode 8): $R_t = 2,91$ min

MS (ESI-POS) : m/z = 233 ($M+H^+$)

15

Beispiel 17A

3,3-Dimethyl-4-phenyl-4-oxobutansäureethylester



20

In 300 ml Toluol werden 38,20 g (489,55 mmol) Natriumamid vorgelegt und bei Raumtemperatur 32,98 g (222,52 mmol) Isobutyrophenon in 50 ml Toluol dazuge-tropft. Nach 3 h werden bei 0°C 50,00g (233,65 mmol) Iodessigsäureethylester in 50 ml Toluol dazugetropft und 2 h nachgerührt. Anschließend wird mit 500 ml Eis-wasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird die Lösung eingeengt und der Rückstand bei 152-158°C (10 mbar) destilliert. Es werden 36,7 g (70 %) der Zielverbindung erhalten.

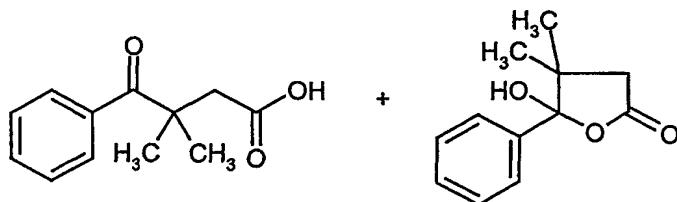
- 69 -

LCMS (Methode 10): $R_t = 2,93$ min

MS (ESIpos): $m/z = 235$ ($M+H$)⁺

Beispiel 18A

5 3,3-Dimethyl-4-oxo-4-phenylbutansäure und 5-Hydroxy-4,4-dimethyl-5-phenyldihydro-2(3H)-furanon



10 12 g (51,22 mmol) 3,3-Dimethyl-4-phenyl-4-oxobutansäureethylester werden in 60 ml Tetrahydrofuran und 60 ml Methanol vorgelegt und mit 4,10 g (102,44 mmol) Natronlauge 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand mit 2N Salzsäure angesäuert. Das Produkt wird abgesaugt und aus Wasser/Ethanol umkristallisiert. Dabei werden 8,90 g (84 %) der
15 Zielverbindungen als Gemisch erhalten.

LC-MS (Methode 10): $R_t = 2,31$ min

MS (ESIpos): $m/z = 207$ ($M+H$)⁺

Allgemeine Arbeitsvorschrift [F]:

20

Nitrierung von Aromaten

Unter Argon wird rauchende Salpetersäure in einem Kolben auf –15°C gekühlt und bei dieser Temperatur im Argongegenstrom portionsweise der Aromat zugegeben (300 mg pro 1 ml Salpetersäure). Nach 30 min wird der Ansatz auf Eis gegossen, und 25 2x mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen 2x mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum ent-

- 70 -

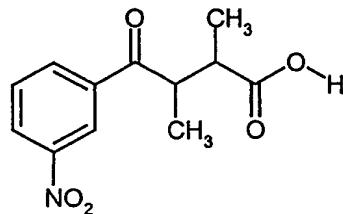
fernt. Das Produkt fällt als Gemisch des m-Isomeren mit dem p-Isomer und/oder dem o-Isomer an und wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Nach dieser Vorschrift werden folgende Verbindungen hergestellt :

5

Beispiel 19A

2,3-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)- 4-oxobutansäure



10

Ausgehend von 300 mg 2,3-Dimethyl-4-(phenyl)- 4-oxobutansäure werden 280 mg Rohprodukt erhalten.

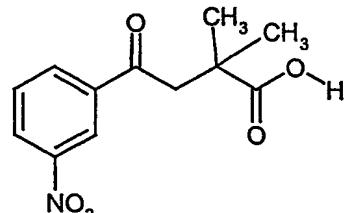
HPLC (Methode 8): $R_t = 2,43$ min, 2,46 min (Diastereomerenmischung)

MS (ESI-POS): $m/z = 252$ ($M+H^+$)

15

Beispiel 20A

2,2-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-4-oxobutansäure



20

Ausgehend von 5,0 g 2,2-Dimethyl-4-(phenyl)-4-oxobutansäure werden 5,1 g (83,9 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 3): $R_t = 3,95$ min

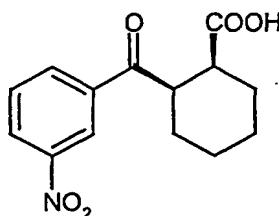
MS (DCI) : $m/z = 252$ ($M+H^+$), 269 ($M+NH_4$)⁺

25

- 71 -

Beispiel 21A

cis-2-(3-Nitrobenzoyl)cyclohexancarbonsäure



Ausgehend von 5,0g der cis 2-Benzoylcyclohexancarbonsäure werden 5,0 g Rohprodukt als Enantiomerengemisch erhalten.

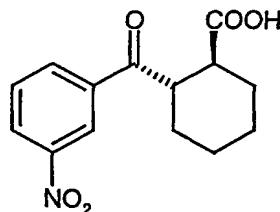
HPLC (Methode 6): $R_t = 3,66$ min, 3,74 min (m- und p-Produkt)

MS (ESI-POS) : m/z = 278 ($M+H^+$)

10

Beispiel 22A

trans-2-(3-Nitrobenzoyl)cyclohexancarbonsäure



15

Ausgehend von 3,75g der trans-2-Benzoylcyclohexancarbonsäure werden 3,5 g Rohprodukt als Enantiomerengemisch erhalten.

HPLC (Methode 8): $R_t = 2,54$ min, 2,62 min (m- und p-Produkt)

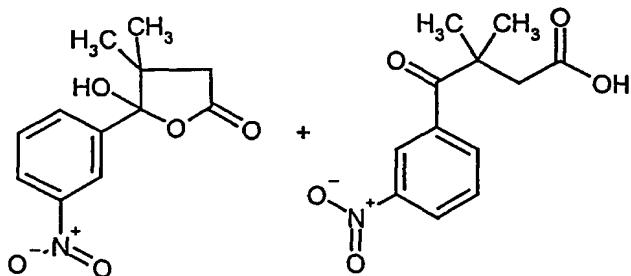
MS (ESI-POS) : m/z = 278 ($M+H^+$)

20

Beispiel 23A

5-Hydroxy-4,4-dimethyl-5-(3-nitrophenyl)dihydro-2(3H)-furanon und 3,3-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-4-oxobutansäure

- 72 -

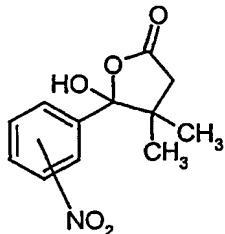


Es werden 8,65 g (41,94 mmol) einer Mischung aus 3,3-Dimethyl-4-oxo-4-phenylbutansäure und 5-Hydroxy-4,4-dimethyl-5-phenyldihydro-2(3H)-furanon in 20 ml Schiefelsäure vorgelegt und mit 5,49 g Salpetersäure (65 %ig) in 10 ml Schiefelsäure bei -15 °C versetzt. Es wird 1 Stunde bei 0 °C nachgerührt. Anschließend wird mit Eiswasser versetzt und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels kristallisiert das Produktgemisch aus.
 5 Die Ausbeute ist 10,5 g (quantitativ).

10 LC-MS (Methode 6): R_t = 3,40/3,50 min
 MS (ESIneg): m/z = 250 (M-H)⁻

Beispiel 24A

15 5-Hydroxy-4,4-dimethyl-5-(3-nitrophenyl)dihydro-2(3H)-furanon und 5-Hydroxy-4,4-dimethyl-5-(4-nitrophenyl)dihydro-2(3H)-furanon



Rauchende Salpetersäure (12 ml) wird in einem Kolben unter Argon auf -15°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 5 g (24,5 mmol) 5-Hydroxy-4,4-dimethyl-5-phenyldihydro-2(3H)-furanon als Feststoff portionsweise zugegeben. Es wird noch eine halbe Stunde bei -15°C nachgerührt, dann auf Eis gegossen und dreimal mit

- 73 -

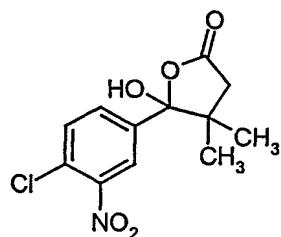
Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Reinigung erfolgt mittels Säulenchromatographie (Dichlormethan-Methanol 97:3). Es werden 6,23 g eines Produktgemisches der Titelverbindungen als Rohprodukt erhalten.

5 HPLC (Methode 3): $R_t = 4,06$ min
 MS (DCI): $m/z = 269$ ($M+NH_4$)⁺

Beispiel 25A

5-(4-Chlor-3-nitrophenyl)-5-hydroxy-4,4-dimethylfuran-2(3H)-one

10

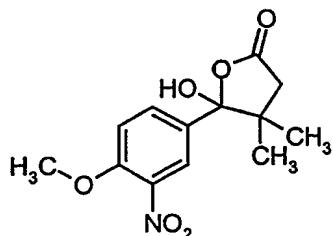


Rauchende Salpetersäure (7 ml) wird in einem Kolben unter Argon auf -15°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 3,42 g (14,2 mmol) 5-(4-Chlorphenyl)-5-hydroxy-4,4-dimethylfuran-2(3H)-one als Feststoff portionsweise zugegeben.
 15 Es wird noch 45 min bei -15°C nachgerührt (bis der gesamte Feststoff in Lösung geht), dann auf Eis gegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels wird im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 3,89 g
 20 (87 % d. Th., 91%ige Reinheit) Produkt.

HPLC (Methode 3): $R_t = 4,20$ min
 MS (DCI): $m/z = 303$ ($M+NH_4$)⁺

Beispiel 26A

5-Hydroxy-5-(4-methoxy-3-nitrophenyl)-4,4-dimethyldihydro-2(3*H*)-furanon



5

Da 5-Hydroxy-5-(4-methoxyphenyl)-4,4-dimethyldihydro-2(3*H*)-furanon nicht als Feststoff sondern als relativ viskoses Öl anfällt, wird bei -15°C die rauchende Salpetersäure langsam zur Substanz gegeben. Nach kurzer Zeit setzt eine heftige Reaktion ein (Entwicklung nitroser Gase). Es wird noch für 30 min nachgerührt, dann auf Eis gegossen und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Man erhält 5,65 g der Titelverbindung als Rohprodukt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Aufarbeitung in Folgereaktionen eingesetzt.

10 MS (DCI): m/z = 299 (M+NH₄)⁺

15

Allgemeine Arbeitsvorschrift [G]:**Cyclisierung zum Pyridazinon und gleichzeitige Reduktion einer Nitrogruppe**

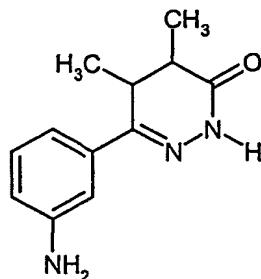
Die Nitroverbindung (1,0 eq.) und Hydrazinmonohydrat (20,0 eq.) werden in Ethanol bei RT vorgelegt (0,1 M Lösung), dann 10 Gew.-% Palladium-Kohle (10 Gew.-%) zugegeben und der Ansatz über Nacht unter Rückfluss erhitzt. Danach wird der Katalysator abfiltriert, mit Ethanol nachgewaschen und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Produkt wird durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Ethanol oder säulenchromatographisch (Kieselgel für das Abtrennen des o-Isomers, préparative HPLC (Methode 12) für das Abtrennen des p-Isomers) gereinigt.

20
25
Nach dieser Vorschrift wurden folgende Verbindungen hergestellt :

- 75 -

Beispiel 27A

6-(3-Aminophenyl)-4,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon



5

Ausgehend von 500 mg 2,3-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)- 4-oxobutansäure werden 210 mg Rohprodukt erhalten, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

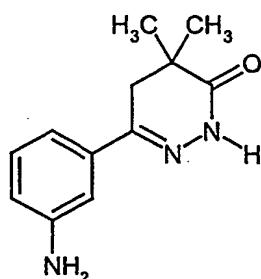
HPLC (Methode 6): $R_t = 0,85$ min; 1,10 min (Diastereomerengemisch)

MS (ESI-POS): $m/z = 218$ ($M+H^+$)

10

Beispiel 28A

6-(3-Aminophenyl)-4,4-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon



15

Ausgehend von 4,95 g 2,2-Dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-4-oxobutansäure werden 1,24 g (28 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 3): $R_t = 2,90$ min

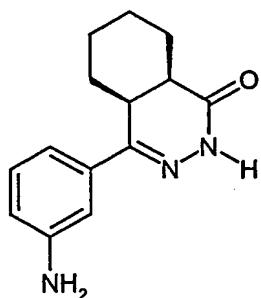
MS (ESI-POS) : $m/z = 218$ ($M+H^+$)

20

Als Nebenprodukt konnte bei der Chromatographie das o-Isomer isoliert werden (HPLC Methode 3: $R_t = 3,10$ min)

Beispiel 29A

4-(3-Aminophenyl)-cis-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-1(2H)-phthalazinon



5

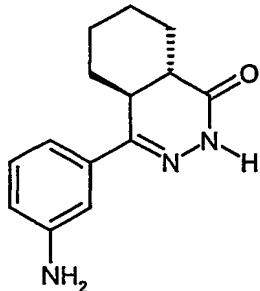
Ausgehend von 500 mg cis-2-(3-Nitrobenzoyl)cyclohexancarbonsäure wird quantitativ die Zielverbindung als Rohprodukt erhalten, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wird.

10 HPLC (Methode 6): $R_t = 2,32$ min, 2,55 min, 3,34 min, 3,40 min
 MS (ESI-POS) : alle $m/z = 244$ ($M+H^+$)

Beispiel 30A

4-(3-Aminophenyl)-trans-4a,5,6,7,8,8a-hexahydro-1(2H)-phthalazinon

15



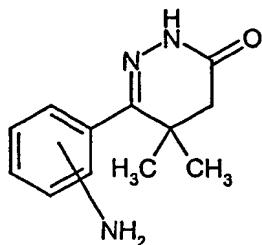
20 Ausgehend von 3,5 g Rohprodukt trans-2-(3-Nitrobenzoyl)cyclohexancarbonsäure wird quantitativ die Zielverbindung als Rohprodukt erhalten, die ohne weitere Reinigung umgesetzt wird.

HPLC (Methode WTB): $R_t = 1,91$ min

Beispiel 31A

6-(3-Aminophenyl)-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon und 6-(4-Aminophenyl)-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

5



2,98 g (11,9 mmol) eines Gemisches aus 5-Hydroxy-4,4-dimethyl-5-(3-nitrophenyl)dihydro-2(3H)-furanon und 5-Hydroxy-4,4-dimethyl-5-(4-nitrophenyl)dihydro-2(3H)-furanon werden in 40 ml Ethanol bei RT gelöst und mit 8,91 g (178 mmol) Hydrazinmonohydrat versetzt. Daraufhin werden 300 mg Palladium/Kohle (10 Gew.-%) zugegeben und die Reaktionsmischung 20 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschliessend wird heiss über Celite filtriert, mit heissem Ethanol nachgewaschen und zur Trockene eingeengt. Aus Ethanol wird kristallisiert. Man erhält 1,09 g (34 % d. Th.) eines Produktgemisches mit 80 % meta- und 20 % para-Produkt. Erneute Kristallisation aus der Mutterlauge ergibt 1,03 g (30 % d. Th.) eines Produktgemisches mit 74 % para- und 26 % meta-Produkt. Die beiden Fraktionen werden vereinigt und an einer präparativen HPLC (Methode 12) in das para- und meta-Produkt getrennt.

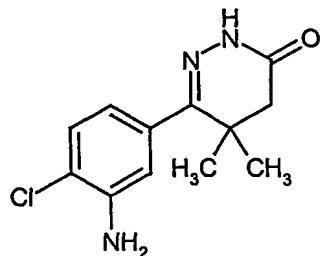
HPLC (Methode 3): $R_t = 2,53$ min (para), bzw. 2,83 min (meta)

MS (EI): $m/z = 217$ (M^+)

- 78 -

Beispiel 32A

6-(3-Amino-4-chlorphenyl)-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon



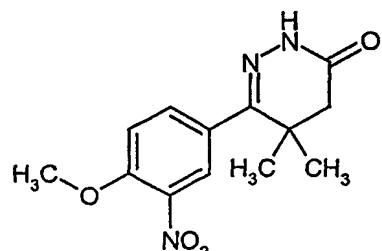
5

3,86 g (13,5 mmol) 5-(4-Chlor-3-nitrophenyl)-5-hydroxy-4,4-dimethyldihydro-2(3H)-furanon werden in 40 ml Ethanol bei RT gelöst und mit 10,14 g (203 mmol) Hydrazinmonohydrat versetzt. Daraufhin werden 350 mg Palladium/Kohle (10 %) zugegeben und die Reaktionsmischung 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Anschliessend wird heiss über Celite filtriert, mit heissem Ethanol nachgewaschen und zur Trockene eingeengt. Aus Ethanol wird kristallisiert. Man erhält 1,66 g (48 % d. Th.) des Produktes. Kristallisation aus der Mutterlauge ergibt nochmals 0,34 g (10 % d. Th.) Produkt.

10 HPLC (Methode 3): $R_f = 3,56 \text{ min}$
15 MS (DCI): $m/z = 269 (\text{M}+\text{NH}_4)^+$

Beispiel 33A

6-(4-Methoxy-3-nitrophenyl)-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3-(2H)-pyridazinon



20

5,40 g (19,2 mmol) 5-Hydroxy-5-(4-methoxy-3-nitrophenyl)-4,4-dimethyldihydro-2(3H)-furanon werden in 60 ml absolutem Ethanol bei RT gelöst, mit 3,84 g

- 79 -

(77 mmol) Hydrazinmonohydrat versetzt und für 6 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Beim Entfernen des Lösungsmittels fällt ein brauner Feststoff aus, der filtriert und getrocknet wird. Nach Trocknung im Hochvakuum erhält man 1,80 g (34 % d. Th.) Produkt.

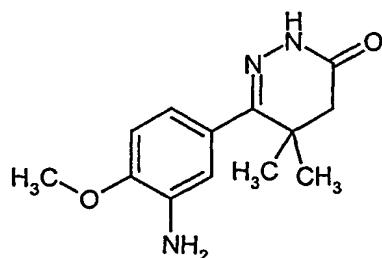
5 HPLC (Methode 3): $R_t = 3,80 \text{ min}$

MS (DCI): $m/z = 295 (\text{M}+\text{NH}_4)^+$

Beispiel 34A

6-(3-Amino-4-methoxyphenyl)-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3-(2H)-pyridazinon

10



15 1,77 g (6,4 mmol) 6-(4-Methoxy-3-nitrophenyl)-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3-(2H)-pyridazinon werden in 50 ml absolutem Ethanol bei RT gelöst und mit 3,20 g (64 mmol) Hydrazinmonohydrat und 170 mg Palladium/Kohle (10 Gew.-%) versetzt. Man erhitzt für 10 Stunden zum Rückfluss, engt dann die Reaktionsmischung ein und reinigt säulenchromatographisch (Essigsäureethylester-Cyclohexan 7:3). Man erhält 0,7 g (24 % d. Th.) der Titelverbindung.

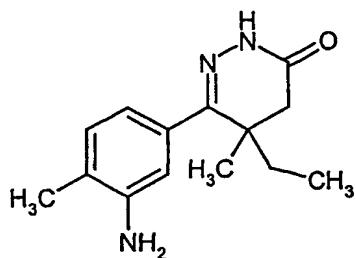
HPLC (Methode 3): $R_t = 2,91 \text{ min}$

20 MS (EI): $m/z = 247 (\text{M})^+$

- 80 -

Beispiel 35A

6-(3-Amino-4-methylphenyl)-5-ethyl-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon



5

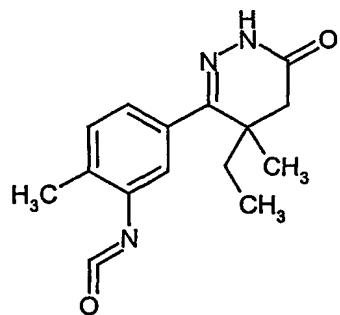
Hergestellt analog zu Beispiel 36A aus 15,00 g (53,71 mmol) 5-Ethyl-5-methyl-6-(4-methyl-3-nitrophenyl)-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon und 26,89 g (537,08 mmol) Hydrazinhydrat in 82 % Ausbeute.

10 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 0.72 (t, 3H), 1.12 (s, 3H), 1.35-1.80 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 2.30 (q, 2H), 3.33 (s, 1H), 4.89 (br.s, 2H), 6.50 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 10.83 (br.s, 1H).

Beispiel 36A

5-Ethyl-6-(3-isocyanato-4-methylphenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon

15



In 200 ml Dichlormethan werden 4,91 g (20 mmol) 6-(3-Amino-4-methylphenyl)-5-ethyl-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon vorgelegt und bei 0°C zunächst mit 20 8,57 g (40 mmol) 1,8-Bis-(dimethylamino)naphthalin, anschließend mit 2,85 g (14,40 mmol) Chlorameisensäuretrichlormethylester in 80 ml Dichlormethan versetzt. Nach 1 Stunde bei Raumtemperatur wird mit 50 ml Dichlormethan verdünnt.

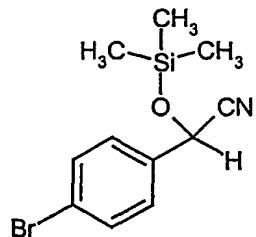
- 81 -

Die organische Phase wird mit Eiswasser, 1 N Salzsäure und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen der Lösung und Verrühren des Rückstandes mit n-Heptan wird die Zielverbindung in einer Ausbeute von 5,30 g (98 %) isoliert.

5 MS (DCl/NH₃): m/z = 272 (M+H⁺)

Beispiel 37A

(4-Bromphenyl)-[(trimethylsilyl)oxy]acetonitril



10 Nach einer Vorschrift von K. Deuchert, U. Hertenstein, S. Hünig, G. Wehner, *Chem. Ber.* 1979, 112, 2045-2061 werden unter einer Argonatmosphäre 2,73 g (27,5 mmol) Trimethylsilylcyanid mit einer kleinen Spatelspitze Zinkiodid als Katalysator versetzt und auf 60°C erwärmt. Bei dieser Temperatur werden 4,23 g (25 mmol) 4-Brombenzaldehyd als Feststoff portionsweise zugegeben. Daraufhin wird die Temperatur 15 auf 95°C erhöht und 8 Stunden gehalten. Reinigung erfolgt danach durch Kugelrohrdestillation im Hochvakuum (220-230°C). Es werden 6,11 g (85 % d. Th.) Produkt als gelbes Öl erhalten.

HPLC (Methode 3): R_t = 3,88 min

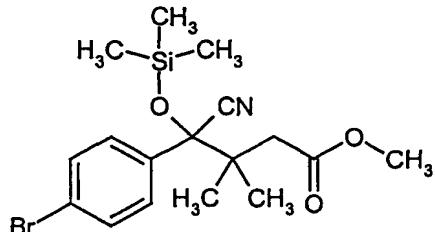
MS (ESIpos): m/z = 306 (M+Na)⁺

20

- 82 -

Beispiel 38A

4-(4-Bromphenyl)-4-cyano-3,3-dimethyl-4-[trimethylsilyl]oxy]butansäuremethylester



5 Nach einer Vorschrift von S. Hünig, G. Wehner, *Chem. Ber.* 1980, 113, 302-323 werden 6 g (21,11 mmol) (4-Bromphenyl)-[(trimethylsilyl)oxy]acetonitril unter einer Argonatmosphäre in 21 ml trockenem Diethylether gelöst und die erhaltene Lösung auf -78°C abgekühlt. Innerhalb von 20 min werden 11,1 ml (22,2 mmol) einer 2 molaren Lithiumdiisopropylamidlösung zugetropft. Nach 30 min wird tropfenweise
10 mit einer Lösung von 2,48 g (21,11 mmol) 3-Methyl-2-butensäuremethylester in 2 ml trockenem Diethylether versetzt. Man lässt die Reaktionsmischung im Kühlbad innerhalb von 4-5 Stunden langsam auf Raumtemperatur erwärmen. Danach werden
15 40 ml gesättigte Ammoniumchloridlösung zugegeben und noch 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach Trennung der Phasen wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Verdampfen des Lösungsmittels erhält man 9,48 g Rohprodukt, das ohne weitere Aufreinigung für die nächste Synthese verwendet wird.

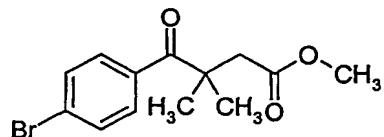
HPLC (Methode 1): $R_t = 5,72 \text{ min}$

MS (EI): $m/z = 397 (\text{M})^+$

20

Beispiel 39A

4-(4-Bromphenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester



- 83 -

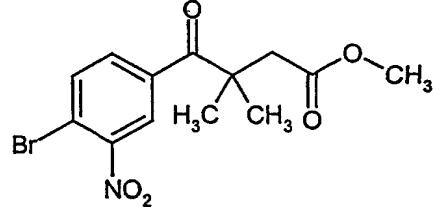
Unter einer Argonatmosphäre werden 8,65 g (Rohprodukt) 4-(4-Bromphenyl)-4-cyano-3,3-dimethyl-4-[trimethylsilyl]oxy]butansäuremethylester in 87 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung im Eisbad auf 0°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden 21,7 ml (21,7 mmol) einer 1 molaren Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung langsam zugetropft. Nach 4,5 Stunden bei 0°C wird mit 75 ml Wasser versetzt und 3 Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Verdampfen des Lösungsmittels erfolgt die Reinigung mittels Säulen-chromatographie (Kieselgel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 85:15), wobei 4,25 g (57% d. Th. über 2 Stufen) Produkt erhalten werden.

HPLC (Methode 3): $R_t = 4,84$ min

MS (EI): $m/z = 298$ (M^+)

Beispiel 40A

4-(4-Brom-3-nitrophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester



Unter Argon werden 6 ml rauchende Salpetersäure auf -30°C abgekühlt und bei dieser Temperatur tropfenweise mit 3,71 g (12,4 mmol) 4-(4-Bromphenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester versetzt. Man führt noch 1 Stunde bei -30°C bevor man auf Eis gießt und 3 Mal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Verdampfen des Lösungsmittels wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel: Cyclohexan/ Essigsäureethylester 9:1). Es werden 2,83 g (66% d. Th.) Produkt als gelbes Öl erhalten.

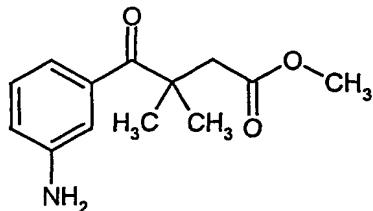
HPLC (Methode 3): $R_t = 4,75$ min

MS (DCI): $m/z = 361$ ($(M+\text{NH}_4)^+$)

- 84 -

Beispiel 41A

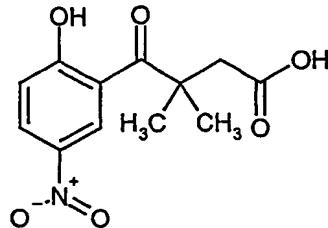
4-(3-Aminophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester



0,85 g (2,46 mmol) 4-(4-Brom-3-nitrophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäuremethylester werden in 12 ml entgastem Ethanol gelöst, mit 131 mg Palladium auf Kohle (10 %) versetzt und so lange unter einer Wasserstoffatmosphäre gerührt bis Reaktionskontrolle mit Hilfe analytischer HPLC vollständigen Umsatz anzeigt. Es wird über Kieselgur filtriert und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wird in Essigsäureethylester aufgenommen und mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration und Einengen des Lösungsmittels erhält man 0,52 g (83 % d. Th.) Produkt, das als Rohprodukt für die weitere Synthesen verwendet wird.

Beispiel 42A

15 4-(2-Hydroxy-5-nitrophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure



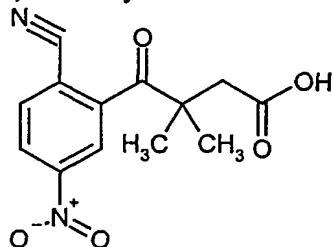
In 100 ml Wasser werden 10,00 g (37,14 mmol) 4-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure und 7,02 g (83,57 mmol) Natriumhydrogencarbonat vorgelegt, mit 11,46 g (81,72 mmol) Ammoniumhydroxid versetzt und über Nacht unter Rückfluß gerührt. Nach Abkühlen wird mit 1N Salzsäure angesäuert, mit Essigsäureethylester extrahiert und die organische Phase mit Wasser gewaschen. Nach

- 85 -

Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels wird aus Methylenechlorid/n-Pentan umkristallisiert und im Vakkum getrocknet.
 Es werden 6,52 g (66 % d. Th.) Produkt erhalten.
 HPLC (Methode 3): $R_t = 3,90$ min
 5 MS (DCI/NH₃): m/z = 285 (M+NH₄)⁺.

Beispiel 43A

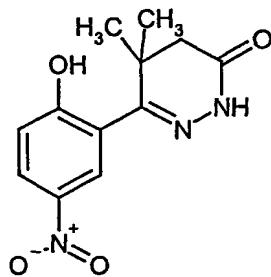
4-(2-Cyano-5-nitrophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure



10 Die Herstellung von 4-(2-Cyano-5-nitrophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure erfolgt aus 4-(2-Fluor-5-nitrophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure in Anlehnung an die Literatur *Heterocycles* 1987, 26, 1227 und *Synth. Commun.* 1985, 15, 479.

Beispiel 44A

15 6-(2-Hydroxy-5-nitrophenyl)-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon



20 In 400 ml Ethanol werden 26,00 g (94,12 mmol) 4-(2-Cyano-5-nitrophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure (Beispiel 43A) gelöst und unter Rückfluß 47,12 g (941,19 mmol) Hydrazinhydrat zugetropft. Es wird 5 h in der Siedehitze gerührt und anschließend die Lösung bis auf 100 ml eingeengt. Der Rückstand wird mit Wasser versetzt und das Volumen auf 200 ml eingeengt. Anschließend werden die Kristalle

- 86 -

abgesaugt und mit Wasser und Diethylether gewaschen. Nach Trocknen im Vakuum werden 20,03 g (81 % d. Th.) Produkt erhalten.

HPLC (Methode 3): $R_t = 3,50$ min

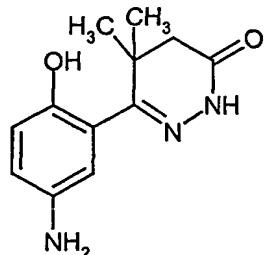
MS (DCI/NH₃): m/z = 281 ($M+NH_4$)⁺.

5

Alternativ wird Beispiel 44A nach derselben Synthesevorschrift auch aus 4-(2-Hydroxy-5-nitrophenyl)-3,3-dimethyl-4-oxobutansäure (Beispiel 42A) hergestellt.

Beispiel 45A

10 6-(5-Amino-2-hydroxyphenyl)-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon



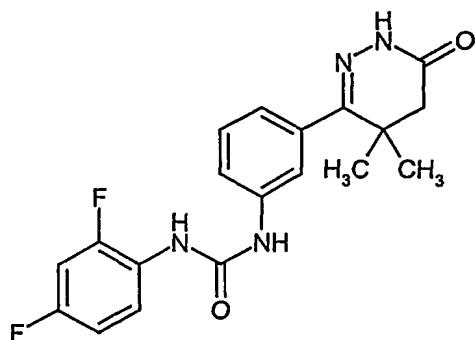
In 150 ml Ethanol werden 3,00 g (11,40 mmol) 6-(2-Hydroxy-5-nitrophenyl)-5,5-di-
15 methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon (Besipiel 45A) gelöst und mit 0,30 g
Palladium/Kohle (10 %) versetzt. In der Siedehitze werden 5,70 g (113, 96 mmol)
Hydrazinhydrat zugetropft. Nach 18 h Röhren unter Rückfluß wird das Lösungs-
mittel entfernt und der ölige Rückstand aus Diethylether kristallisiert. Es wird mit
Wasser verrührt und die Kristalle abgesaugt. Nach Waschen mit Diethylether wird
im Vakuum getrocknet. Es werden 1,84 g (69 % d. Th.) Produkt erhalten.

20 HPLC (Methode 3): $R_t = 2.30$ min

MS (ESI pos): m/z = 234 ($M+H$)⁺.

HerstellungsbeispieleBeispiel 1

5 N-(2,4-Difluorphenyl)-N'-[3-(4,4-dimethyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-3-pyridazinyl)-phenyl]harnstoff



Bei Raumtemperatur werden 50 mg (0,23 mmol) 6-(3-Aminophenyl)-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon mit 2 ml abs. THF versetzt und anschließend werden 10 71,4 mg (0,46 mmol) 2,4-Difluorphenylisocyanat zugegeben. Anfangs löst sich das 6-(3-Aminophenyl)-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon nicht vollständig. Erst nach Zugabe des Isocyanates erhält man nach kurzer Zeit eine klare gelbe 15 Lösung, aus der jedoch rasch ein weißer Niederschlag ausfällt. Man lässt über Nacht röhren und filtriert dann den Niederschlag ab. Mit Diethylether wird nachgewaschen und der weiße Feststoff im Vakuum getrocknet. Es werden 46,4 mg (54 % d. Th.) Produkt erhalten.

Fp.: 213°C

20 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): $\delta = 1.16$ (s, 6H), 2.35 (s, 2H), 6.97-7.11 (m, 2H), 7.25-7.39 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.99-8.17 (m, 1H), 8.50 (s, br 1H), 9.12 (s, br 1 H), 10.99 (s, 1H).

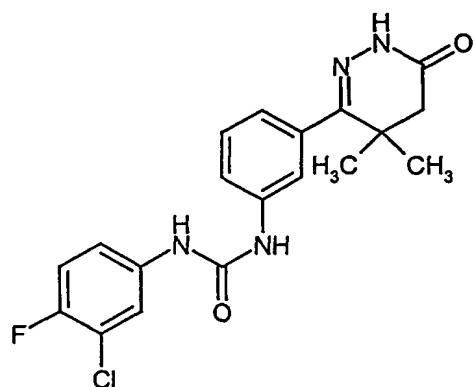
HPLC (Methode 3): $R_t = 4.12$ min

MS (ESIpos): $m/z = 373$ ($M+\text{H}$)⁺

- 88 -

Beispiel 2

N-(3-Chlor-4-fluorphenyl)-N'-[3-(4,4-dimethyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-3-pyridazinyl)phenyl]harnstoff



5

30 mg (0,14 mmol) 6-(3-Aminophenyl)-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon und 47,4 mg (0,28 mmol) 3-Chlor-4-fluorphenylisocyanat werden mit 1 ml abs. THF versetzt (etwas trübe Lösung) und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.
10 Dabei beobachtet man die Bildung eines weißen Niederschlags.

Aufarbeitung: Die Reaktionsmischung wird mit je 1 ml Dichlormethan und Diethylether versetzt und der weiße Niederschlag abfiltriert. Es werden 40,2 mg (75 % d. Th.) Produkt erhalten.

15

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.16 (s, 6H), 2.35 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.25-7.42 (m, 4H), 7.63 (s, 1H), 7.76-7.83 (m, 1H), 8.89 (s, 2H), 10.99 (s, 1H).

HPLC (Methode 3): R_t = 4,32 min

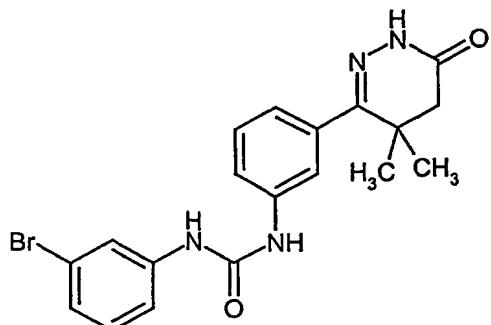
MS (ESIpos): m/z = 389 (M+H)⁺

20

- 89 -

Beispiel 3

N-(3-Bromphenyl)-N'-[3-(4,4-dimethyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-3-pyridazinyl)-phenyl]harnstoff



5

30 mg (0,14 mmol) 6-(3-Aminophenyl)-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon werden in 1ml absolutem THF gelöst. Nach Zugabe von 54,7 mg (0,28 mmol) 3-Bromphenylisocyanat wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dabei fällt ein
10 weißer Feststoff aus. Durch Filtration erhält man 48,4 mg (84 % d. Th.) Produkt als weißen Feststoff.

Fp.: 207°C

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.16 (s, 6H), 2.35 (s, 2H), 6.99-7.45 (m, 6H), 7.64 (s, 1H), 7.85 (s, 1 H), 8.90 (s, br 2H), 10.99 (s, br 1H).

15 HPLC (Methode 3): R_t = 4,32 min

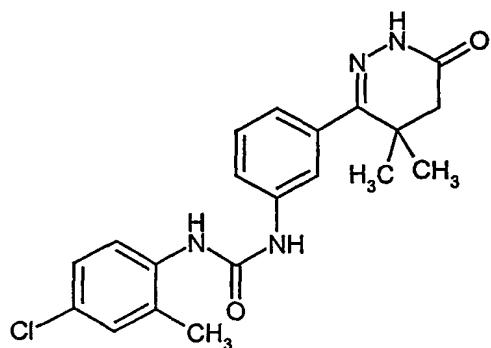
MS (ESIpos): m/z = 415 (M+H)⁺

- 90 -

Beispiel 4

N-(4-Chlor-2-methylphenyl)-N'-[3-(4,4-dimethyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-3-pyridazinyl)phenyl]harnstoff

5



46,3 mg (0,28 mmol) 4-Chlor-2-methylphenylisocyanat werden in 1 ml Essigsäure-ethylester vorgelegt (nicht vollständig löslich), mit 30 mg (0,14 mmol) 6-(3-Aminophenyl)-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon versetzt und über Nacht bei
10 Raumtemperatur gerührt. Dabei beobachtete man die Bildung eines weißen Niederschlags.

Aufarbeitung: Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Diethylether gewaschen und im Vakuum getrocknet. Da das Produkt noch Verunreinigungen zeigt, wird mittels RP-HPLC gereinigt. So erhält man 25,6 mg (48 % d. Th.) Produkt als weißen Feststoff.
15 Fp.: 232°C.

20 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.16 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.35 (s, 2H), 6.99-7.06 (m, 1H), 7.15-7.40 (m, 4H), 7.66 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 10.99 (s, 1H).

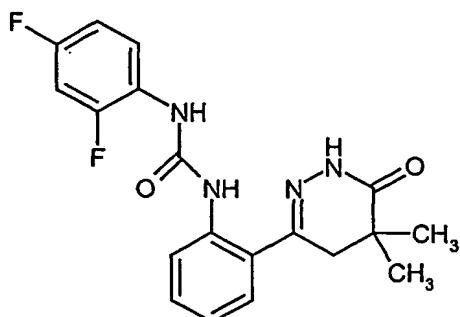
HPLC (Methode 3): R_t = 4,30 min

MS (ESIpos): m/z = 385 (M+H)⁺

- 91 -

Beispiel 5

N-(2,4-Difluorphenyl)-N'-[2-(5,5-dimethyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-3-pyridazinyl)phenyl]harnstoff



5

20,3 mg (0,09 mmol) 6-(2-Aminophenyl)-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon werden in 1 ml Essigsäureethylester suspendiert und bei Raumtemperatur mit 29 mg (0,18 mmol) 2,4-Difluorphenylisocyanat versetzt. Nach einiger Zeit klart sich 10 die Reaktionsmischung völlig auf und die erhaltene farblose, klare Lösung wird über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels RP-HPLC gereinigt. Dabei erhält man 26,1 mg (75 % d. Th.) Produkt.

15 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.10 (s, 6H), 2.83 (s, 2H), 6.98-7.14 (m, 2H), 7.24-7.40 (m, 2 H), 7.43-7.50 (m, 1H), 7.82-7.96 (m, 1H), 8.02-8.09 (m, 1 H), 9.07 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 10.77 (s, 1H).

HPLC (Methode 3): R_t = 4,32 min

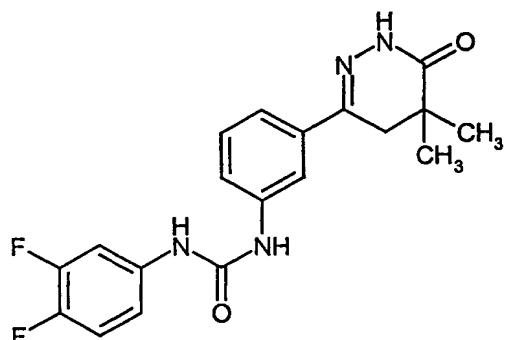
MS (ESIpos): m/z = 373 (M+H)⁺

20

- 92 -

Beispiel 6

N-(3,4-Difluorphenyl)-N^t-[3-(5,5-dimethyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-3-pyridazinyl)-phenyl]harnstoff



5

42,8 mg (0,28 mmol) 3,4-Difluorphenylisocyanat werden in 0,5 ml Essigsäure-ethylester gelöst, mit einer Lösung von 30 mg (0,14 mmol) 6-(3-Aminophenyl)-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon in 0,5 ml Essigsäureethylester versetzt und
10 über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dabei beobachtet man die Bildung eines weißen Niederschlags.

Aufarbeitung: Die Reaktionsmischung wird eingeengt und der Rückstand mittels RP-HPLC gereinigt. So erhält man 48 mg (93 % d. Th.) Produkt als weißen Feststoff.
15 Fp.: 200°C

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.08 (s, 6H), 2.1 (s, 2H), 7.09-7.18 (m, 1H), 7.26-7.44 (m, 4H), 7.60-7.74 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 10.90 (s, 1H).
HPLC (Methode 3): R_t = 4,28 min
20 MS (ESIpos): m/z = 373 (M+H)⁺

- 93 -

Allgemeine Arbeitsvorschrift [H]:

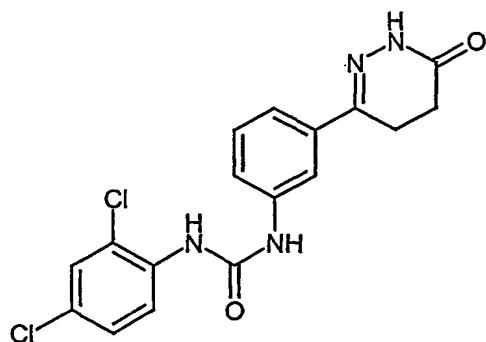
Umsetzung von Anilinen mit Isocyanaten

Unter Inertgas-Atmosphäre werden zu einer Lösung von 1,0 eq. Anilin in Tetrahydrofuran (0,2 M Lösung) bei Raumtemperatur 1,2 eq. Isocyanat (gelöst im gleichen Volumen absolutem Tetrahydrofuran) gegeben. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur geschüttelt. Die Reaktionsmischung wird mit 5 Methylenechlorid/Diethylether (1:1) versetzt und 1 h geschüttelt, bevor der ausgefallene Feststoff durch Filtration gewonnen wird. Zur Reinigung wird mit Diethylether gewaschen, oder alternativ erfolgt eine Reinigung entweder durch Kristallisation aus Methylenchlorid oder durch préparative HPLC.

Nach dieser Methode wurden folgende Verbindungen hergestellt :

15 Beispiel 7

N-(2,4-Dichlorphenyl)-N'-[3-(6-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-3-pyridazinyl)phenyl]-harnstoff



20 ¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 2.45-2.60 (m, 2H), 2.89-3.03 (m, 2H), 3.07 (s, 1H), 7.15-7.50 (m, 4H), 7.96 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 9.33 (s, 1H), 10.52 (s, 1H).

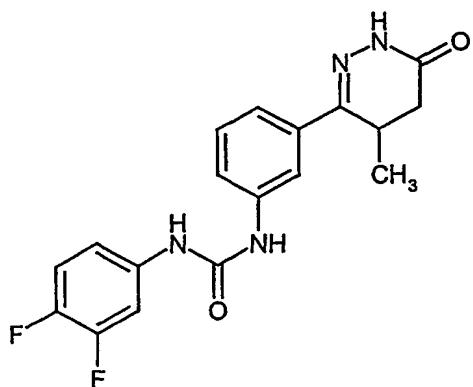
HPLC (Methode 3): R_t = 4,40 min

MS (ESIpos): m/z = 377 (M+H)⁺

- 94 -

Beispiel 8

N-(3,4-Difluorphenyl)-N'-[3-(4-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-3-pyridazinyl)-phenyl]harnstoff



5

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.10 (d, 3H), 2.26 (d, 1H), 2.60-2.80 (m, 1H), 3.20-3.45 (m, 1H), 7.10-7.21 (m, 1H), 7.22-7.48 (m, 4H), 7.57-7.73 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 10.99 (s, 1H).

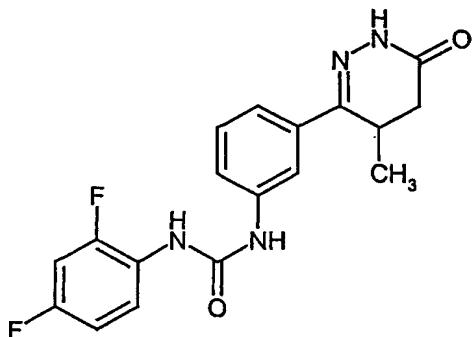
HPLC (Methode 3): R_t = 4,10 min

10 MS (DCI/NH₃): m/z = 376 (M+NH₄)⁺

- 95 -

Beispiel 9

N-(2,4-Difluorophenyl)-N'-[3-(4-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-3-pyridazinyl)-phenyl]harnstoff



5 Enantiomer A:

Die Zielverbindung wird als Racemat aus den entsprechenden Edukten hergestellt und anschließend nach einer eigens für diese Enantiomeren-Trennung entwickelten HPLC Methode (Methode 9) von dem anderen Enantiomer abgetrennt.

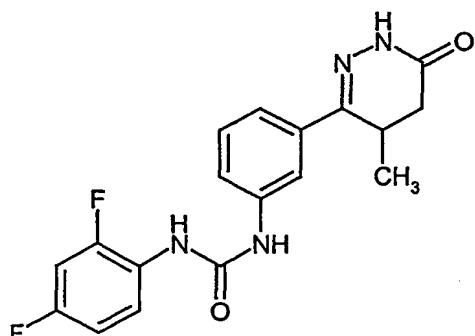
10 $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, DMSO): $\delta = 1.10$ (d, 3H), 2.25 (d, 1H), 2.61-2.80 (m, 1H),
3.26-3.42 (m, 1H), 7.00-7.15 (m, 1H), 7.28-7.51 (m, 4H), 7.95-8.20 (m, 2H), 8.49 (s,
1H), 9.15 (s, 1H), 10.99 (s, 1H).
HPLC (Methode 9): $R_t = 23,63$ min
MS (DCI/NH₃): $m/z = 376$ ($M+\text{NH}_4$)⁺

15

- 96 -

Beispiel 10

N-(2,4-Difluorphenyl)-N'-[3-(4-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-3-pyridazinyl)-phenyl]harnstoff



5

Enantiomer B:

Die Zielverbindung wird als Racemat aus den entsprechenden Edukten hergestellt und anschließend nach einer eigens für diese Enantiomeren-Trennung entwickelten HPLC Methode (Methode 9) von dem anderen Enantiomer abgetrennt.

¹H-NMR (200 MHz, DMSO): δ = 1.10 (d, 3H), 2.25 (d, 1H), 2.61-2.80 (m, 1H), 3.26-3.42 (m, 1H), 7.00-7.15 (m, 1H), 7.28-7.51 (m, 4H), 7.95-8.20 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 10.99 (s, 1H).

HPLC (Methode 9): R_t = 27,13 min

15 MS (DCI/NH₃): m/z = 376 (M+NH₄)⁺

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] können die Beispiele der Tabelle 1 erhalten werden.

- 97 -

<u>Tabelle 1</u>					
Beispiel-Nr.	Struktur	MW	MS (ESI+) m/z [M+H] ⁺	HPLC Rt[min] (%)	HPLC Methode
11		354	355	3.48 (100)	6
12		366	367	3.33 (100)	6
13		372	373	3.76 (100)	6
14		385	385	3.95 (100)	6

- 98 -

Beispiel-Nr.	Struktur	MW	MS (ESI+) m/z [M+H] ⁺	HPLC Rt[min] (%)	HPLC Methode
15		404	405	3.95 (100)	6
16		405	405	3.44 (100)	6
17		435	435	3.90 (100)	6
18		350	351	3.61 (100)	6
19		350	351	3.60 (100)	6

- 99 -

Beispiel-Nr.	Struktur	MW	MS (ESI+) m/z [M+H] ⁺	HPLC Rt[min] (%)	HPLC Methode
20		350	351	3.49 (100)	6
21		354	355	3.53 (100)	6
22		354	355	3.67 (92)	6
23		366	367	3.43 (100)	6
24		401	401	3.95 (93)	6

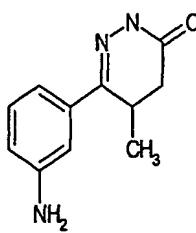
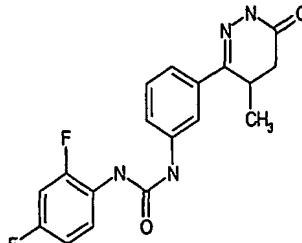
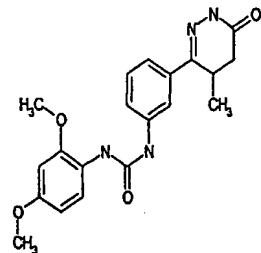
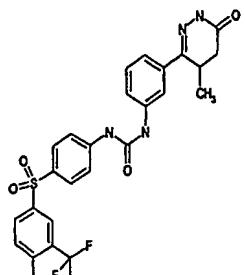
- 100 -

Beispiel-Nr.	Struktur	MW	MS (ESI+) m/z [M+H] ⁺	HPLC Rt[min] (%)	HPLC Methode
25		404	405	3.92 (100)	6
26		405	405	4.10 (100)	6
27		405	405	4.02 (100)	6
28		408	405	4.17 (82)	6

- 101 -

Beispiel-Nr.	Struktur	MW	MS (ESI+) m/z [M+H] ⁺	HPLC Rt[min] (%)	HPLC Methode
29		372	373	3.66 (100)	6
30		344	345	4.06(92)	3
31		344	345	3.90	3
32		468	468	4.10	3

- 102 -

Beispiel-Nr.	Struktur	MW	MS (ESI+) m/z [M+H] ⁺	HPLC Rt[min] (%)	HPLC Methode
33		203	MS (EI+) [M]+ 203	2.62	3
34		358	MS (DCI/NH3) [M+NH4]+ 376	4.00	3
35		382	383	3.90	3
36		565	565	4.60	3

- 103 -

Beispiel-Nr.	Struktur	MW	MS (ESI+) m/z [M+H] ⁺	HPLC Rt[min] (%)	HPLC Methode
37		382,4	383	13.64	9
38		382,4	383	13.97	9
39		422	423	4.43 (100)	3
40		379	380	3.43 (100)	3

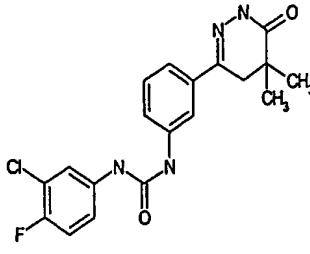
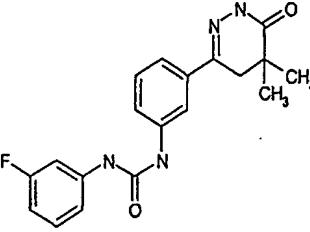
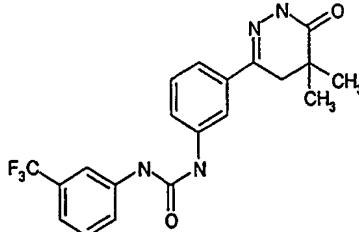
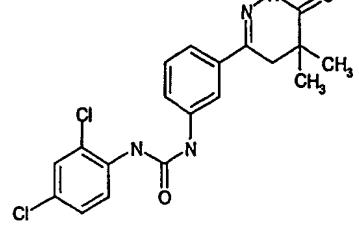
- 104 -

Beispiel-Nr.	Struktur	MW	MS (ESI+) m/z [M+H] ⁺	HPLC Rt[min] (%)	HPLC Methode
41		381	382	4.12 (100)	3
42		423	424	3.93 (100)	3
43		361	362	3.95 (100)	3
44		434	435	4.30 (100)	3

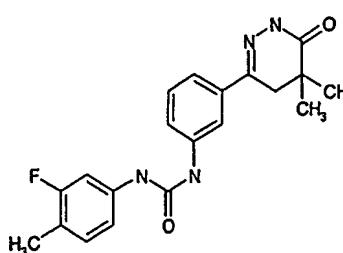
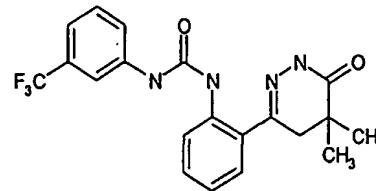
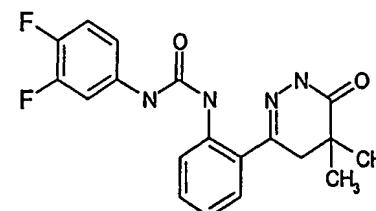
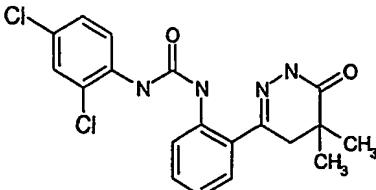
- 105 -

Beispiel-Nr.	Struktur	MW	MS (ESI+) m/z [M+H] ⁺	HPLC Rt[min] (%)	HPLC Methode
45		405	405	4.47 (100)	3
46		368	369	4.25 (100)	3
47		422	423	4.27 (100)	3
48		372	373	4.24 (100)	3

- 106 -

Beispiel-Nr.	Struktur	MW	MS (ESI+) m/z [M+H] ⁺	HPLC Rt[min] (%)	HPLC Methode
49		389	389	4.39 (100)	3
50		354,4	355	4.24 (100)	3
51		404,4	405	4.47 (100)	3
52		405,3	405	4.64 (100)	3

- 107 -

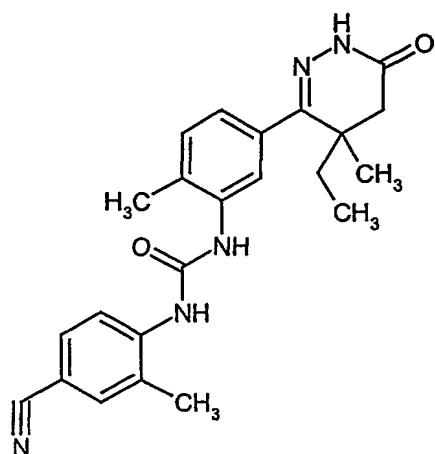
Beispiel-Nr.	Struktur	MW	MS (ESI+) m/z [M+H] ⁺	HPLC Rt[min] (%)	HPLC Methode
53		368,4	369	4.36 (100)	3
54		404,4	405	4.84 (100)	3
55		372,4	373	4.62 (100)	3
56		405,3	405	4.76 (100)	3

- 108 -

Beispiel-Nr.	Struktur	MW	MS (ESI+) m/z [M+H] ⁺	HPLC Rt[min] (%)	HPLC Methode
57		388,8	389	4.64 (100)	3
58		368,4	369	4.54 (100)	3
59		354,4	355	3.64 (100)	6
60		410,9	412	2.87 (100)	8

Beispiel 61

N-(4-Cyano-2-methylphenyl)-N'-[5-(4-ethyl-4-methyl-6-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-3-pyridazinyl)-2-methylphenyl]harnstoff



5

In 5 ml Tetrahydrofuran werden 79,3 mg (0,60 mmol) 4-Amino-3-methylbenzonitril vorgelegt und mit 135,66 mg (0,50 mmol) 5-Ethyl-6-(3-isocyanato-4-methylphenyl)-5-methyl-4,5-dihydro-3(2H)-pyridazinon sowie 1 Tropfen Triethylamin versetzt.

10 Nach 20 Stunden bei 50°C wird die Zielverbindung abgesaugt und mit Tetrahydrofuran und Diethylether gewaschen. Die Ausbeute beträgt 28 mg (14 %).

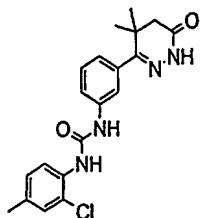
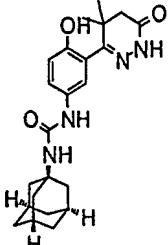
¹H-NMR (400 MHz, DMSO): δ = 0.73 (t, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.44-1.55 (m, 1H), 1.65-1.78 (m, 1H), 2.23 (d, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.32 (s, 1H), 2.43 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.58-8.62 (m, 2H),

15 10.91 (s, 1H).

Nach der allgemeinen Arbeitsvorschrift [H] können die Beispiele der Tabelle 2 erhalten werden.

<u>Tabelle 2</u>		Struktur	MW	MS (ESI+) m/z [M+H] ⁺	HPLC Rt[min] (%)	HPLC Methode
	62		375	376	4.12 (100)	3
	63		368	369	3.78 (98.9)	5
	64		390	391	3.97 (100)	5
	65		372	373	3.82 (98.9)	5
	66		404	405	4.21 (100)	5

- 111 -

Beispiel-Nr.	Struktur	MW	MS (ESI+) m/z [M+H] ⁺	HPLC Rt[min] (%)	HPLC Methode
67		384	385	4.43 (100)	3
68		410	411	4.3 (100)	3

Beispiel-Nr.	Struktur	MW	MS (ESI+), m/z [M+H] ⁺	HPLC Rt[min] (%)	HPLC Methode
69		400	401	4.1 (100)	3
70		384	385	3.8 (96.4)	3
71		386	387	4.0 (96.1)	3
72		357	358	3.64 (94)	3

- 113 -

Allgemeine Methoden LC-MS und HPLC:

HPLC-Parameter:

Methode 1 (HPLC):

5 Säule: Kromasil C18, L-R

Temperatur: 30°C

Fluss= 0,75 ml/min

Eluent: A = 0,01 M HClO₄, B = CH₃CN

Gradient: → 0,5 min 98 %A → 4,5 min 10 %A → 6,5 min 10 %A

10

Methode 2 (HPLC):

Säule: Kromasil C18 60*2, L-R

Temperatur: 30°C

Fluss= 0,75 ml/min

15

Eluent: A = 0,01 M H₃PO₄, B = CH₃CN

Gradient: → 0,5 min 90 %A → 4,5 min 10 %A → 6,5 min 10 %A

Methode 3 (HPLC):

Säule: Kromasil C18 60*2, L-R

20

Temperatur: 30°C

Fluss= 0,75 ml/min

Eluent: A = 0,005 M HClO₄, B = CH₃CN

Gradient: → 0,5 min 98 %A → 4,5 min 10 %A → 6,5 min 10 %A

25

Methode 4 (HPLC):

Säule: Symmetry C18 2,1x150 mm

Säulenofen: 50°C

Fluss= 0,6 ml/min

Eluent: A = 0,6 g 30 %ige HCl/ 1 Wasser, B = CH₃CN

30

Gradient: 0,0 min 90 %A → 4,0 min 10 %A → 9 min 10 %A

- 114 -

Methode 5 (LC-MS):

MHZ-2Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm

Temperatur: 40°C

5 Fluss = 0,5 ml/min

Eluent A = CH₃CN + 0,1 % Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0,1 % Ameisensäure

Gradient: 0,0 min 10 % A → 4 min 90 % A → 6 min 90 % A

10 Methode 6 (LC-MS):

MHZ-2P, Instrument Micromass Platform LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm

Temperatur: 40°C

Fluss = 0,5 ml/min

15 Eluent A = CH₃CN + 0,1 % Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0,1 % Ameisensäure

Gradient: 0,0 min 10 % A → 4 min 90 % A → 6 min 90 % A

Methode 7 (LC-MS):

20 MHZ-7Q, Instrument Micromass Quattro LCZ

Säule Symmetry C18, 50 mm x 2,1 mm, 3,5 µm

Temperatur: 40°C

Fluss = 0,5 ml/min

Eluent A = CH₃CN + 0,1 % Ameisensäure, Eluent B = Wasser + 0,1 %

25 Ameisensäure

Gradient: 0,0 min 5 % A → 1 min 5 % A → 5 min 90 % A → 6 min 90 % A

Methode 8 (HPLC):

Säule: Symmetry C18 2,1x150 mm

30 Säulenofen: 50°C

Fluss = 0,9 ml/min

- 115 -

Eluent: A = 0,3 g 30 %ige HCl/ 1 Wasser, B = CH₃CN

Gradient: 0,0 min 90 %A → 3,0 min 10 %A → 6,0 min 10 %A

Methode 9 (HPLC):

5 Säule: chirale stationäre Kieselgelphase, basierend auf dem optisch aktiven Monomer
N-Methacrylacyl-L-leucin-dicyclopropylmethyleamid
Fluss = 15 ml/min
Eluent: iso-Hexan/Essigsäureethylester 20:80

10 Methode 10 (HPLC):

Säule: Symmetry C18 2,1x150 mm
Säulenofen: 50°C
Fluss = 0,9 ml/min
Eluent: A = CH₃CN, B = 0,3 g 30 %ige HCl/ 1 Wasser

15 Gradient: 0,0 min 10 %A → 3,0 min 90 %A → 6,0 min 90 %A

Methode 11 (HPLC):

Säule: Symmetry C18 2,1x150 mm
Säulenofen: 70°C
20 Fluss = 0,9 ml/min
Eluent: A = CH₃CN, B = 0,3 g 30 %ige HCl/ 1 Wasser
Gradient: 0,0 min 2 %A → 2,5 min 95 %A → 5,0 min 95 %A

Methode 12 (Präparative HPLC):

25 Für die Abtrennung des para-Isomeren entwickelte Spezialmethode:
Säule: YMC Kieselgel ODS AQ, 11μm; 250 x 30 mm
Fluß= 45 ml/min
Eluent: 0,2 %ige Trifluoressigsäure/Acetonitril 85/15 (v/v)
Detektion: UV @ 220 nm
30 Probenaufgabe: 2,25 ml einer Lösung von 60g Produkt gelöst in 300 ml DMSO und
350 ml 0,2 %iger Trifluoressigsäure

- 116 -

Zykluszeit: 6,1 min

Methode WTB (HPLC):

HP1100,

5 Säule: LiChroCart 75-5 LiChrospher 100 RP-18 5 μ m

Säulenofen: 40°C

Fluss= 2,5 ml/min

Eluent: A = Wasser mit 0,05 % TFA, B = CH₃CN mit 0,05 % TFA

Gradient: 0,0 min 90 %A → 0,05 min 90 %A → 5,0 min 5 %A → 7,0 min 5 %A →

10 7,05 min 90 %A → 8,0 min 90 %A

Präparative HPLC oder RP-HPLC:

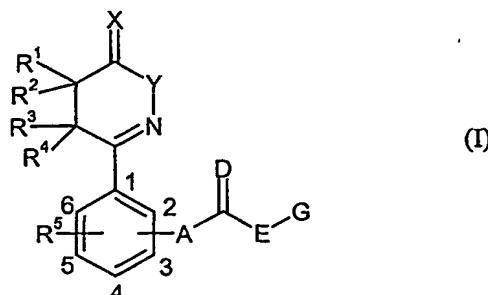
Reverse Phase

Säule: GROM-SIL 120 ODS-4 HE 10 μ m, 250 * 30 mm

15 Eluent: ACN/Wasser-Gradient

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I),



5

in welcher

A über die Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist und

10 A für Sauerstoff oder NR⁶ steht,

E für Sauerstoff, CR⁹R¹⁰ oder NR⁷ steht,

15 Y für Sauerstoff oder NR⁸ steht,

D und X gleich oder verschieden sind und jeweils für Sauerstoff oder Schwefel stehen,

20 G für Wasserstoff steht,

oder

25 G für C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei C₆-C₁₀-Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C₁-C₆-Alkoxy,

- 118 -

Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und C₁-C₆-Alkyl,

5 worin

10 C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl oder C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein können mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und C₆-C₁₀-Aryl,

15 oder

G für C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei C₆-C₁₀-Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit Phenyl,

20 worin

25 Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und C₁-C₆-Alkyl,

worin

30 C₁-C₆-Alkyl seinerseits gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

- 119 -

Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino,
Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-
Alkylaminocarbonyl,

5 oder

G für C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei C₆-C₁₀-Aryl gegebenenfalls substituiert
sein kann mit Phenyl,

10 worin

Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit C₅-C₆-Heteroaryl
oder C₅-C₇-Heterocyclyl,

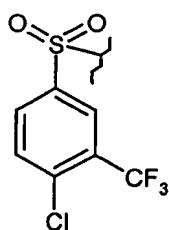
15 worin

C₅-C₆-Heteroaryl oder C₅-C₇-Heterocyclyl ihrerseits gegebenenfalls
substituiert sein können mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus
der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy,
20 Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-
Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

 oder

25 G für C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei C₆-C₁₀-Aryl gegebenenfalls substituiert
sein kann mit einer Gruppe der folgenden Formel

- 120 -



oder

5 G für C₅-C₁₀-Heteroaryl oder C₅-C₇-Heterocycll steht, wobei C₅-C₁₀-Heteroaryl oder C₅-C₇-Heterocycll gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

10

oder

15

G für C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht, wobei C₃-C₁₀-Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

20 R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₆-C₁₀-Aryl oder C₁-C₆-Alkyl, wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono-oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, stehen,

25

und

5 wobei C₆-C₁₀-Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und C₁-C₆-Alkyl,

10 worin

15 C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

oder

20 R¹ und R² oder R³ und R⁴ bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₆-Cycloalkyl-Ring, wobei der C₃-C₆-Cycloalkyl-Ring gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

25

oder

30

R¹ und R³ bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen C₃-C₆-Cycloalkyl-Ring, wobei der C₃-C₆-Cycloalkyl-Ring

- 122 -

gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

5

10

15

20

25

30

R⁵ für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei C₁-C₆-Alkoxy, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino oder C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein können mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy-carbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen, wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, NR¹¹R¹², OR¹³ oder C₁-C₆-Alkyl stehen, wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

R¹¹, R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen, wobei C₁-C₆-Alkyl

- 123 -

5

gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy carbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

sowie deren Tautomere, Stereoisomere, stereoisomere Gemische und deren pharmakologisch verträglichen Salze.

10 2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, worin

A über die Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und

15 A für Sauerstoff oder NR⁶ steht,

E für Sauerstoff, CR⁹R¹⁰ oder NR⁷ steht,

Y für Sauerstoff oder NR⁸ steht,

20 D und X gleich oder verschieden sind und jeweils für Sauerstoff oder Schwefel stehen,

G für Wasserstoff steht,

25 oder

30 G für C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei C₆-C₁₀-Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Nitro, Cyano, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-

- 124 -

Alkoxy carbonyl, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und C₁-C₆-Alkyl,

worin

5

C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkoxy carbonyl, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl oder C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein können mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy carbonyl, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und C₆-C₁₀-Aryl,

10

15

oder

G für C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei C₆-C₁₀-Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit Phenyl,

20

worin

25

Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy carbonyl, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und C₁-C₆-Alkyl,

worin

30

C₁-C₆-Alkyl seinerseits gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden

- 125 -

aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy carbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

5 oder

G für C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei C₆-C₁₀-Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit Phenyl,

10 worin

Phenyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit C₅-C₆-Heteroaryl oder C₅-C₇-Heterocyclyl,

15 worin

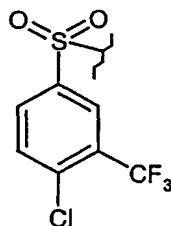
C₅-C₆-Heteroaryl oder C₅-C₇-Heterocyclyl ihrerseits gegebenenfalls substituiert sein können mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy carbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

oder

25

G für C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei C₆-C₁₀-Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit einer Gruppe der folgenden Formel

- 126 -



oder

5 G für C₅-C₁₀-Heteroaryl oder C₅-C₇-Heterocycll steht, wobei C₅-C₁₀-Heteroaryl oder C₅-C₇-Heterocycll gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Nitro, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

10

oder

15

G für C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht, wobei C₃-C₁₀-Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Nitro, Cyano, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

20

25

R¹, R², R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, C₆-C₁₀-Aryl oder C₁-C₆-Alkyl, wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-

- 127 -

C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy carbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl, stehen,

5 und

wobei C₆-C₁₀-Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, 10 C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy carbonyl, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl und C₁-C₆-Alkyl,

worin

15 C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy carbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

20 25 wobei R¹, R², R³ und R⁴ nicht gleichzeitig Wasserstoff sind,

oder

25 R¹ und R² oder R³ und R⁴ bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen C₃-C₆-Cycloalkyl-Ring, wobei der C₃-C₆- Cycloalkyl-Ring gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkyl-

- 128 -

carbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

oder

5

R¹ und R³ bilden zusammen mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen C₃-C₆-Cycloalkyl-Ring, wobei der C₃-C₆-Cycloalkyl-Ring gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

10

15

R⁵ für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei C₁-C₆-Alkoxy, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino oder C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein können mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

20

25

30

R⁶, R⁷ und R⁸ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen, wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxycarbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

- 129 -

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, NR¹¹R¹², OR¹³ oder C₁-C₆-Alkyl stehen, wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy carbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

R¹¹, R¹² und R¹³ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder C₁-C₆-Alkyl stehen, wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy carbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

sowie deren Tautomere, Stereoisomere, stereoisomere Gemische und deren pharmakologisch verträglichen Salze.

20 3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, worin

A über die Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist und

25 A für NR⁶ steht,

E für NR⁷ steht,

Y für NR⁸ steht,

30 D und X für Sauerstoff stehen,

- 130 -

G für C₆-C₁₀-Aryl steht, wobei C₆-C₁₀-Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, Cyano und C₁-C₆-Alkyl,

5

worin

C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten von Halogen,

10

oder

15

G für C₅-C₆-Heteroaryl steht, wobei C₅-C₆-Heteroaryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen und C₁-C₃-Alkyl,

oder

20

G für C₃-C₁₀-Cycloalkyl steht, wobei C₃-C₁₀-Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten C₁-C₆-Alkyl,

25

R¹, R² und R³ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder für C₁-C₃-Alkyl stehen,

30

R⁴ für Wasserstoff, C₆-C₁₀-Aryl oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono-oder di-C₁-C₆-Alkylamino, C₁-C₆-Alkylcarbonylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy carbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

und

5 wobei C₆-C₁₀-Aryl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy und C₁-C₆-Alkyl,

10 wobei R¹, R², R³ und R⁴ nicht gleichzeitig Wasserstoff sind,

15 R⁵ für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino oder C₁-C₆-Alkyl steht, wobei C₁-C₆-Alkyl gegebenenfalls substituiert sein kann mit bis zu drei Substituenten, die unabhängig voneinander ausgewählt werden aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Amino, mono- oder di-C₁-C₆-Alkylamino, Hydroxycarbonyl, C₁-C₆-Alkoxy carbonyl und mono- oder di-C₁-C₆-Alkylaminocarbonyl,

20 R⁶, R⁷ und R⁸ für Wasserstoff stehen,

25 sowie deren Tautomere, Stereoisomere, stereoisomere Gemische und deren pharmakologisch verträglichen Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin der Rest A über die Position 3 an den Aromaten gebunden ist.
5. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin D und X für Sauerstoff steht.
- 30 6. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin A, E und Y für NH stehen.

- 132 -

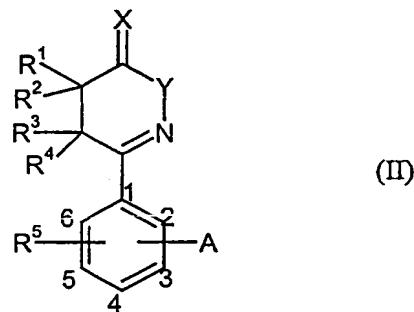
7. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin G für substituiertes Phenyl steht.

5 8. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3, worin R¹, R² und R⁵ für Wasserstoff und R³ und R⁴ für Methyl stehen.

9. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) nach Anspruch 1, worin man

10

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



in welcher

15 A über die Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist und

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, A, X und Y die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III),

20



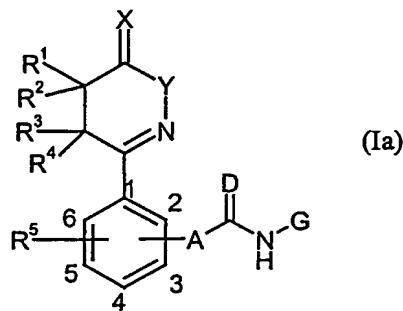
in welcher

D und G die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

25

- 133 -

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia),



in welcher

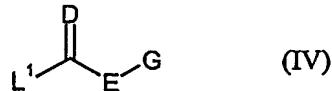
5

A über die Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, A, D, G, X und Y die oben angegebene Bedeutung aufweisen, umsetzt oder

10

[B] Verbindungen der allgemeinen Formel (II) mit Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



15

in welcher

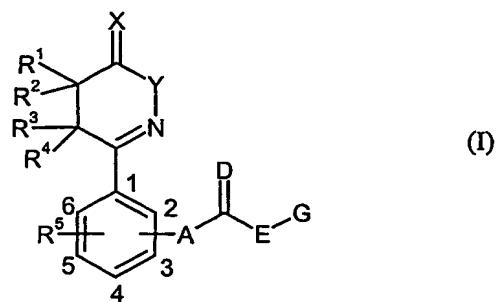
D, E und G die oben angegebene Bedeutung aufweisen, und

L¹ für p-Nitrophenyl oder Halogen, bevorzugt Brom oder Chlor, steht,

20

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

- 134 -

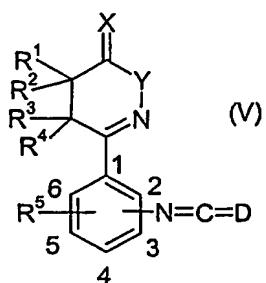


in welcher

5 A über die Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, A, D, E, G, X und Y die oben angegebene Bedeutung aufweisen, umsetzt oder

10 [C] Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher

15 -NCD über die Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und

R¹, R², R³, R⁴, R⁵, D, X und Y die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VI),

- 135 -

H—M—G (VI)

in welcher

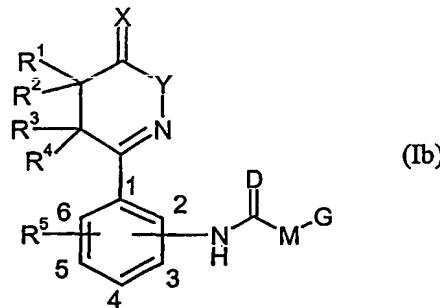
5 G die oben angegebene Bedeutung aufweist, und

M für Sauerstoff oder NR⁷ steht,

worin

10 R⁷ die oben angegebene Bedeutung aufweist,

zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib),



15 in welcher

-NH-C(D)-M-G über die Positionen 2, 3, 5 oder 6 an den Aromaten gebunden ist, und

20 R¹, R², R³, R⁴, R⁵, D, G, M, X und Y die oben angegebene Bedeutung aufweisen,

umsetzt.

25

10. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3 zur Bekämpfung von Erkrankungen.
11. Arzneimittel, enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3 in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, pharmazeutisch unbedenklichen Träger oder Exzipienten.
5
12. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1, 2 oder 3 zur Herstellung als Arzneimittel zur Behandlung von viralen
10 Erkrankungen.
13. Arzneimittel nach Anspruch 12. zur Behandlung von viralen Erkrankungen.
14. Verfahren zur Bekämpfung von viralen Erkrankungen in Menschen und
15 Tieren durch Verabreichung einer antiviral wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3.